

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fubelv 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Fubelv 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Fubelv 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Fubelv 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 25 mg etanercept.

Fubelv 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 50 mg etanercept.

Fubelv 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld penna innehåller 50 mg etanercept.

Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF ("tumour necrosis factor") producerat genom rekombinant DNA-teknik i en däggdjurs-cellinje (Chinese Hamster Ovary Cells).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Lösningen är klar till opalskimrande, färglös till gul, och formulerad vid pH 6,3±0,3. Lösningens osmolalitet är 310 ± 30 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Fubelv i kombination med metotrexat är indicerad vid behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna, där svaret vid behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, inklusive metotrexat (såvida inte kontraindicerat), varit otillräckligt.

Fubelv kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Fubelv är också indicerad vid behandling av svår, aktiv och progressiv reumatoid artrit hos vuxna, som

tidigare inte har behandlats med metotrexat.

Fubelv, ensamt eller i kombination med metotrexat, har visats reducera utvecklingsgraden av leddestruktion och förbättra den fysiska funktionen, vid mätning med röntgen.

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling av polyartrit (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och utvidgad oligoartrit hos barn och ungdomar från 2 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot konventionell behandling.

Psoriasisartrit

Behandling av aktiv och progressiv psoriasisartrit hos vuxna, där svaret vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel varit otillräckligt. Etanercept har visats förbättra den fysiska funktionen hos patienter med psoriasisartrit och med röntgenundersökning visats minska utvecklingsgraden av fortskridande perifer leddestruktion hos patienter med symmetrisk polyartikulär typ av sjukdomen.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit

Behandling av svår aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna med otillräckligt svar på konventionell behandling.

Icke-radiografisk axial spondylartrit

Behandling av vuxna med svår icke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR) och som inte har svarat tillräckligt på icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs).

Plackpsoriasis

Behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som inte svarat på eller som har en kontraindikation mot, eller som är intoleranta mot annan systemisk behandling inkluderande ciklosporin, metotrexat eller psoralen och UVA-strålning (PUVA) (se avsnitt 5.1).

Plackpsoriasis hos pediatriiska patienter

Behandling av kronisk svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar från 6 års ålder som har otillräcklig effekt av, eller som är intoleranta mot andra systemiska behandlingar eller ljusbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Fubelv bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit, plackpsoriasis samt plackpsoriasis hos pediatriiska patienter. Patienter som behandlas med Fubelv ska tilldelas ett särskilt Patientkort.

Fubelv tillhandahålls i styrkorna 25 mg och 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg etanercept administrerat två gånger per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras en gång per vecka med samma säkerhet och effekt (se avsnitt 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg etanercept administrerat två gånger per vecka eller 50 mg administrerat en gång per vecka.

För alla ovanstående indikationer tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas hos en patient som inte svarar inom denna tidsperiod.

Plackpsoriasis

Den rekommenderade dosen är 25 mg etanercept administrerat två gånger i veckan eller 50 mg administrerat en gång per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras två gånger i veckan i upp till 12 veckor följt av, om nödvändigt, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka. Behandling med Fubelv ska fortsätta tills remission uppnås, upp till 24 veckor. Kontinuerlig behandling i mer än 24 veckor kan vara lämplig för vissa vuxna patienter (se avsnitt 5.1). Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något resultat efter 12 veckor. Om återupptagen behandling med Fubelv är indicerad, ska samma riktlinjer gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Äldre

Ingen dosjustering behövs. Dosering och administreringssätt är samma som för vuxna 18-64 år.

Pediatrik population

Fubelv finns bara tillgänglig som 25 mg förfylld spruta, 50 mg förfylld spruta och 50 mg förfylld injektionspenna.

Det är således inte möjligt att administrera Fubelv till pediatrika patienter som kräver mindre än en hel dos på 25 mg eller 50 mg. Pediatrika patienter som kräver en annan dos än en hel dos på 25 mg eller 50 mg ska inte få Fubelv. Om en annan dos krävs ska andra läkemedel med etanercept som har ett sådant alternativ användas.

Dosen för etanercept är baserad på kroppsvikt hos pediatrika patienter. Patienter som väger mindre än 62,5 kg bör doseras noggrant i mg/kg med antingen pulver och vätska till injektionsvätska, lösning eller pulver till injektionsvätska, lösning (se specifika doseringsinstruktioner nedan). Till patienter som väger 62,5 kg eller mer kan en förfylld spruta eller förfylld penna med en fastställd dos ges.

Säkerhet och effekt för etanercept för barn under 2 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 0,4 mg/kg (upp till högst 25 mg per dos) administrerat som en

subkutan injektion två gånger per vecka med ett intervall på 3-4 dagar mellan doserna, eller 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) administrerat en gång per vecka. Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 4 månader.

En injektionsflaska på 10 mg kan vara mer lämplig för administrering hos barn med JIA som väger under 25 kg.

Inga kliniska studier har genomförts hos barn i 2 och 3-årsåldern. Begränsad säkerhetsinformation från ett patientregister tyder dock på att säkerhetsprofilen hos barn från 2 och 3-årsåldern liknar den som har setts hos vuxna och barn i 4-årsåldern och äldre, vid subkutan dosering varje vecka med 0,8 mg/kg (se avsnitt 5.1).

Generellt, finns det ingen relevant användning av etanercept för barn under 2 år för indikationen juvenil idiopatisk artrit.

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter (från 6 års ålder)

Den rekommenderade dosen är 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka i upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något svar efter 12 veckor.

Om återupptagen behandling med Fubelv är indicerad, ska ovanstående riktlinjer gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka.

Generellt, finns det ingen relevant användning av etanercept för barn under 6 år för indikationen plackpsoriasis.

Administreringssätt

Fubelv är avsett för subkutan användning (se avsnitt 6.6).

Utförliga instruktioner för administrering återfinns i bipacksedeln avsnitt 7 ”Bruksanvisning”. Detaljerade instruktioner gällande doser som tagits av misstag eller som inte har tagits enligt dosschemat, samt missade doser, finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sepsis eller risk för sepsis.

Behandling med Fubelv bör inte initieras hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska och lokala infektioner.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras tydligt.

Infektioner

Patienten ska bedömas med avseende på infektion innan, under och efter avslutad behandling med Fubelv. I denna bedömning ska hänsyn tas till att medelhalveringstiden för etanercept är ungefär 70

timmar (i ett spann på 7-300 timmar).

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, listerios och Legionella har rapporterats vid behandling med etanercept (se avsnitt 4.8). Dessa infektioner har varit orsakade av bakterier, mykobakterier, svamp, virus och parasiter (däribland protozoer). Adekvat behandling har i vissa fall försenats då särskilt svamp- eller andra opportunistiska infektioner ej observerats, vilket lett till fall med dödlig utgång. Risk för opportunistisk infektion (t.ex. exponering för endemiska svampsjukdomar) ska alltid tas i beaktande. Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med Fubelv bör övervakas noggrant. Administreringen av Fubelv ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Etanercepts säkerhet och effekt hos patienter med kronisk infektion har inte utvärderats. Läkare bör vara återhållsam med behandling med Fubelv till patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, till exempel långt gången eller dåligt skött diabetes.

Tuberkulos

Fall av aktiv tuberkulos inklusive miliär och extra-pulmonell tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlas med etanercept.

Innan behandling med Fubelv påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos. Bedömningen ska innefatta detaljerad anamnes angående genomgången tuberkulos, eventuell tidigare exposition för tuberkulos samt tidigare och/eller nuvarande immunosuppressiv behandling. Lämpliga tester såsom tuberkulintest och lungröntgen bör genomföras på samtliga patienter (lokala bestämmelser/rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att svaret av dessa undersökningar förs in på Patientkortet. Behandlande läkare ska vara medveten om risken för ett falskt negativt tuberkulinsvar hos patienter med en svår sjukdom eller med nedsatt immunförsvar.

Vid aktiv tuberkulos ska inte behandling med Fubelv påbörjas. Om en inaktiv (latent) tuberkulos diagnostiseras ska behandling av den inaktiva tuberkulosen påbörjas enligt gällande lokala riktlinjer innan insättning av Fubelv sker. I denna situation ska risk/nytta-effekten av Fubelv-behandlingen noggrant övervägas.

Alla patienter ska informeras om att uppsöka läkare vid tecken/symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktnedgång, låggradig feber) under och efter behandling med Fubelv.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare infekterats med hepatit B-viruset (HBV) och som fått samtidig behandling med TNF-antagonister, inklusive etanercept, har rapporterats. Det omfattar rapporter om reaktivering av hepatit B hos patienter som var positiva för anti-HBc men negativa för HBsAg. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Fubelv påbörjas. För patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en specialistläkare inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iakttas vid administrering av Fubelv hos patienter som tidigare infekterats med HBV. Dessa patienter ska observeras på tecken och symtom på en aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och flera veckor efter att behandlingen har avslutats. För patienter infekterade med HBV saknas adekvata data för antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister. För patienter som utvecklar HBV-infektion, ska behandlingen med Fubelv avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödjande behandling sättas in.

Försämring av hepatit C

Det har förekommit rapporter om en försämring av hepatit C hos patienter som behandlas med etanercept. Fubelv ska användas med försiktighet till patienter som har en sjukdomshistoria med hepatit C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrering av etanercept och anakinra har satts i samband med en ökad risk för allvarliga infektioner och neutropeni jämfört med enbart etanercept. Denna kombination har inte visat någon ökad klinisk nytta. Samtidig användning av Fubelv och anakinra rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och etanercept resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner associerade till administrering av etanercept har rapporterats som vanliga fall. De allergiska reaktionerna har innefattat angioödem och urtikaria. Allvarliga reaktioner har inträffat. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar ska behandlingen med Fubelv avbrytas omedelbart och lämplig behandling inledas.

Immunosuppression

Det finns en möjlighet att TNF-antagonister, inklusive etanercept, kan påverka patientens försvar mot infektioner och maligniteter, eftersom TNF är en mediator för inflammation och påverkar cellens immunsvar. I en studie med 49 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med etanercept sågs inga tecken på undertryckning av överkänslighet av fördröjd typ, undertryckning av immunoglobulinnivåerna eller ändring av storleken på effektorcellpopulationerna.

Två patienter med juvenil idiopatisk artrit utvecklade varicellainfektion och tecken och symtom på aseptisk meningit, som läkte ut utan följsjukdomar. Patienter som exponeras kraftigt för varicellavirus bör tillfälligt avbryta behandlingen med Fubelv och profylaktisk behandling med Varicella Zoster immunoglobulin bör övervägas.

Säkerheten och effekten av etanercept hos patienter som är immunosuppressiva har inte utvärderats.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Solida tumörer och hematopoetiska maligniteter (exklusive hudcancer)

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.8).

Fler fall av lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt och uppföljningsperioden av placebopatienter var kortare än för de patienter som behandlas med TNF-antagonister. Efter marknadsföring, har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlas med TNF-antagonister. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos reumatoid artritpatienter med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskbedömning.

Baserat på nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra hematopoetiska eller solida maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist. Man bör vara återhållsam vid övervägandet av behandling med TNF-antagonister hos patienter som har haft maligniteter eller vid övervägandet av fortsatt behandling hos patienter som utvecklar malignitet.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har efter marknadsföring rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlades med TNF-antagonister (påbörjad terapi $\leq$ 18 års ålder), inklusive etanercept. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunosuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Hudcancer

Melanom och icke-melanom hudcancer (NMSC) har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive etanercept. Mycket sällsynta fall av Merkelcellcancer har efter marknadsföring rapporterats hos patienter som har behandlats med etanercept. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Vid sammanslagning av resultat från jämförande kontrollerade studier observerades fler fall av NMSC bland dem som fått etanercept jämfört med kontrollgruppen, särskilt bland patienter med psoriasis.

Vaccinationer

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med Fubelv. Det finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektioner genom levande vaccin hos patienter som behandlas med etanercept. I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk studie på vuxna patienter med psoriasisartrit, erhöll 184 patienter också multivalent pneumokockpolysackaridvaccin under 4:e behandlingsveckan. De flesta psoriasisartritpatienterna som erhöll etanercept i denna studie fick effektiv B-cells immunrespons mot pneumokockpolysackaridvaccin, medan titrarna i aggregaten var moderat lägre och ett fåtal patienter hade två gånger förhöjda titrar jämfört med patienter som inte erhöll etanercept. Den kliniska betydelsen av detta är okänt.

Bildning av autoantikroppar

Behandling med Fubelv kan ge upphov till bildning av autoantikroppar (se avsnitt 4.8).

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni och mycket sällsynta fall av aplastisk anemi, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med etanercept. Försiktighet bör iakttas hos patienter som behandlas med Fubelv och som tidigare haft blod dyskrasier. Alla patienter, och deras föräldrar eller vårdgivare, bör informeras om att omedelbart söka medicinsk hjälp ifall patienten utvecklar tecken och symtom som tyder på blod dyskrasi eller infektioner (t.ex. ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och blekhet). Dessa patienter bör undersökas omedelbart, inklusive fullständigt blodstatus; om blod dyskrasi bekräftas, bör behandlingen med Fubelv omedelbart avbrytas.

Neurologiska störningar

Det har förekommit sällsynta rapporter om demyeliniseringsstörningar i CNS hos patienter som behandlas med etanercept (se avsnitt 4.8). Dessutom, har det förekommit sällsynta rapporter om perifera demyeliniserande polineuropatier (inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk

demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati). Fastän inga kliniska prövningar med etanercept har utförts på patienter med multipel skleros, visar kliniska prövningar med andra TNF-antagonister på patienter med multipel skleros en ökning av sjukdomens aktivitet. En noggrann risk/nytta-värdering, inkluderande en neurologisk bedömning, rekommenderas när Fubelv förskrivs till patienter med tidigare känd eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom eller till patienter som anses löpa ökad risk för att utveckla demyeliniserande sjukdom.

Kombinationsterapi

I en kontrollerad klinisk prövning som pågått under två år på patienter med reumatoid artrit, med kombinationen etanercept och metotrexat har man inte funnit några oväntade biverkningar, och biverkningsprofilen för etanercept givet i kombination med metotrexat skilde sig inte från biverkningsprofilerna från studierna av etanercept och metotrexat separat. Det pågår långtidsstudier för att utvärdera kombinationens säkerhet. Säkerheten för etanercept vid långtidsanvändning i kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) har inte fastställts.

Vid behandling av psoriasis har inga studier gjorts där etanercept använts samtidigt som annan systemisk terapi eller ljusterapi.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2), föreligger inget behov av dosjustering till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Klinisk erfarenhet hos dessa patienter är begränsad.

Hjärtsvikt

Läkare bör iaktta försiktighet vid användning av Fubelv hos patienter som har hjärtsvikt. Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om försämring av hjärtsvikt, både med och utan identifierbara predisponerande faktorer, hos patienter som tar etanercept. Det har också kommit sällsynta (< 0,1 %) rapporter om nydebuterad hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Några av dessa patienter har varit yngre än 50 år. Två stora kliniska studier vilka utvärderade användning av etanercept vid behandling av hjärtsvikt avslutades i förtid på grund av utebliven effekt. Ej bindande data från en av dessa studier antyder en möjlig tendens till försämring av hjärtsvikt hos patienter behandlade med etanercept.

Alkoholinducerad hepatit

I en randomiserad placebokontrollerad fas II-studie med 48 inneliggande patienter som behandlades med antingen etanercept eller placebo för måttlig till svår alkoholinducerad hepatit hade etanercept ingen effekt och dödligheten hos patienter som behandlades med etanercept var signifikant högre efter 6 månader. Som en konsekvens av detta ska Fubelv ej användas som behandling vid alkoholinducerad hepatit. Läkare bör iaktta försiktighet vid behandling med Fubelv till patienter med samtidig måttlig till svår alkoholinducerad hepatit.

Wegeners granulomatos

En placebokontrollerad studie där 89 vuxna patienter behandlades med etanercept i tillägg till standardbehandling (cyklofosfamid eller metotrexat och glukokortikosteroider) under i medeltal 25 månader, har inte visat att etanercept skulle vara en effektiv behandling vid Wegeners granulomatos. Incidensen av icke-kutana maligniteter av olika typ var signifikant högre hos patienter behandlade med etanercept jämfört med kontrollgruppen. Fubelv rekommenderas inte för behandling av Wegeners

granulomatos.

Hypoglykemi hos patienter som behandlas mot diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter insättning av etanercept hos patienter som får läkemedel mot diabetes, vilket föranleder att hos vissa patienter kan en dosminskning av diabetesläkemedel krävas.

Särskilda patientgrupper

Äldre

I fas 3-studier observerades inga generella skillnader i biverkningar, allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre med reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit som behandlades med etanercept jämfört med yngre patienter. Man bör dock iaktta försiktighet vid behandling av äldre och speciellt vara uppmärksam på förekomsten av infektioner.

Pediatrisk population

Vaccinationer

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med etanercept påbörjas (se avsnitt Vaccinationer, ovan).

Fubelv innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med anakinra

Vuxna patienter som behandlats med etanercept och anakinra observerades ha en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med patienter som enbart behandlats med antingen etanercept eller anakinra (historiska data).

Dessutom visade en dubbel-blind placebokontrollerad studie där vuxna patienter fick metotrexat som basbehandling, att patienter som fick etanercept och anakinra hade en högre frekvens av allvarliga infektioner (7 %) och neutropeni än patienter som fick etanercept (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Kombinationen av etanercept och anakinra har inte visat någon ökad klinisk nytta och rekommenderas därför inte.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och etanercept resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Denna kombination har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med vuxna patienter som erhöll etablerade doser av sulfasalazin, till vilket etanercept adderades, erhöll patienterna i kombinationsgruppen en statistiskt signifikant minskning i

antalet vita blodkroppar jämfört med gruppen som behandlades med bara etanercept eller sulfasalazin. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är okänd. Läkare bör ta detta i beaktande och använda denna kombination med försiktighet.

Samtidig behandling där interaktioner inte observerats

I kliniska prövningar har inga interaktioner observerats när etanercept administrerats tillsammans med glukokortikoider, salicylater (förutom sulfasalazin), icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs), analgetika eller metotrexat. Se avsnitt 4.4 för råd angående vaccinationer.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion har observerats i studier med metotrexat, digoxin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska överväga användning av lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med Fubelv och i tre veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier genomförda på råttor och kaniner, har inte visat några tecken på skador på foster eller nyfödda råttor orsakade av etanercept. Effekterna av etanercept på graviditetsutfall har studerats i två observationella kohortstudier. En högre frekvens av allvarliga missbildningar observerades i en observationsstudie som jämför graviditeter som exponerats för etanercept ($n < 370$) under första trimestern, med graviditeter som inte exponerats för etanercept eller andra TNF-antagonister ($n = 164$) (justerat oddskvot 2,4, 95% KI: 1,0-5,5). De former av allvarliga missbildningar överensstämde med de vanligast rapporterade i den allmänna populationen och inget speciellt mönster av missbildningar identifierades. Man såg ingen förändring i graden av spontanabort, dödfödslar, eller mindre missbildningar. I en annan observationell registerstudie som genomfördes i flera länder och som jämförde risken för negativa graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för etanercept under de första 90 dagarna av graviditeten ($n = 425$) med dem som exponerats för icke-biologiska läkemedel ($n = 3\,497$) observerades ingen ökad risk för allvarliga missbildningar (rå oddskvot [OR] = 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90; justerad OR = 0,96; 95 % KI: 0,58–1,60 efter justering för land, sjukdom hos modern, paritet, moderns ålder och rökning tidigt under graviditeten). Denna studie visade inte heller någon ökad risk för mindre missbildningar, för tidig födsel, dödfödslar eller infektioner under det första levnadsåret hos barn till kvinnor som exponerats för etanercept under graviditeten. Fubelv bör endast användas under graviditeten om det är absolut nödvändigt.

Etanercept passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn vars mamma behandlats med etanercept under graviditeten. Den kliniska betydelsen av detta är okänd, men dessa spädbarn kan ha ökad infektionsrisk. Administrering av levande vaccin till spädbarn inom 16 veckor efter moderns sista dos Fubelv rekommenderas generellt inte.

Amning

Hos digivande råttor efter subkutan administrering av etanercept, påvisades att etanercept utsöndrades i mjölken och återfanns i serum hos de diande ungarna. Begränsad information från publicerad litteratur visar att etanercept har detekterats i låga halter i bröstmjolk. Etanercept kan övervägas för användning under amning efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Den systemiska exponeringen hos barn som ammas förväntas vara låg eftersom etanercept till största del bryts ner i magtarmkanalen, men det finns bara begränsade data tillgängliga om systemisk exponering hos barn som ammas. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG) till barn som ammas där modern får etanercept kan därför övervägas 16 veckor efter avslutad amning (eller tidigare om barnets serumnivåer av etanercept inte är detekterbara).

Fertilitet

Prekliniska data avseende peri-och postnatal toxicitet av etanercept och dess påverkan på fertilitet och generell reproduktionsförmåga saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fubelv har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är reaktioner på injektionsstället (såsom smärta, svullnad, klåda, rodnad och blödning på injektionsstället), infektioner (såsom övre luftvägsinfektioner, bronkit, cystit och hudinfektioner), huvudvärk, allergiska reaktioner, bildning av autoantikroppar, klåda och feber.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för etanercept. TNF-antagonister som etanercept påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Allvarliga infektioner påverkar färre än 1 av 100 patienter som behandlas med etanercept. Dödliga och livshotande infektioner samt sepsis har förekommit i rapporter. Olika slags maligniteter har också rapporterats vid användningen av etanercept inklusive bröstcancer, cancer i lunga, hud och lymfkörtlar (lymfom).

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har även rapporterats. Dessa innefattar sällsynta rapporter om pancytopeni och mycket sällsynta rapporter om aplastisk anemi. Central och perifer demyelinisering har förekommit i både sällsynta och mycket sällsynta fall vid användning av etanercept. Det har förekommit sällsynta rapporter om lupus, lupusliknande syndrom och vaskulit.

Lista över biverkningar i tabell

Följande lista med biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska prövningar på vuxna och rapportering efter marknadsföring.

Inom varje organsystemklass, listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen), enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion (inklusive övre luftvägsinfektion, bronkit, cystit, hudinfektion)*		Allvarliga infektioner (inklusive pneumoni, cellulit, bakteriell artrit, sepsis och infektioner orsakade av parasiter)*	Tuberkulos, opportunistisk infektion (inklusive invasiv svampinfektion, protozoinfektion, bakteriell infektion, atypisk mykobakteriell infektion, virusinfektion och Legionella)*		Hepatit B-reaktivering, listeria
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Hudcancer som inte är melanom* (se avsnitt 4.4)	Malignt melanom (se avsnitt 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcell-cancer (se avsnitt 4.4), Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hematofag histiocytos (makrofagaktiveringssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (se Hud och subkutan vävnad), bildning av autoantikroppar*	Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antineutrofila cytoplasmatiske antikroppar)	Allvarliga allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos		Försämring av symtomen vid dermatomyositis
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			Demyeliniserande CNS-fall som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd såsom optikusneurit och transversell myelit (se avsnitt 4.4), perifer demyelinisering inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande		

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati (se avsnitt 4.4), krampanfall		
Ögon			Uveit, sklerit			
Hjärtat			Förvärrad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)	Nydebuterad hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros)*		
Magtarmkanalen			Inflammatorisk tarmsjukdom			
Lever och gallvägar			Förhöjda lever-enzymvärden*	Autoimmun hepatit*		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hudutslag	Angioödem, psoriasis (inklusive nydebuterad eller försämrad och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i handflator och på fotsulor), urticaria, psoriasislignande hudutslag	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulit (inklusive överkänslighetsvaskulit), erythema multiforme, lichenoida reaktioner	Toxisk epidermal nekrolys	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupusliknande syndrom		
Njuror och urinvägar				Glomerulonefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid	Reaktioner på injektionsstället (inklusive	Pyrexia				

Organklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\,000, < 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$	Mycket sällsynta $< 1/10\,000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
administreringsstället	blödning, blåmärken, erytem, klåda, smärta, svullnad)*					

*se Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

129 nya maligniteter av olika slag observerades hos 4114 patienter med reumatoid artrit och som i kliniska studier behandlats med etanercept i ungefär 6 år, inklusive 231 patienter som behandlats med etanercept i kombination med metotrexat i den 2-åriga jämförande kontrollerade studien. Den observerade frekvensen och incidensen i dessa kliniska studier motsvarade den förväntade för den undersökta populationen. Totalt två maligniteter rapporterades i kliniska studier som varade i ungefär två år och som omfattade 240 patienter med psoriasisartrit som behandlades med etanercept. I kliniska studier som varade i mer än två år inkluderande 351 patienter med ankyloserande spondylit, rapporterades sex maligniteter hos patienter som behandlats med etanercept. I dubbelblinda och öppna studier på 2711 patienter med plackpsoriasis som behandlades med etanercept i upp till 2,5 år, rapporterades 30 maligniteter och 43 fall av icke-melanom hudcancer.

Totalt 18 lymfom rapporterades hos 7416 patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller psoriasis som i kliniska studier behandlats med etanercept.

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.4).

Reaktioner på injektionsstället

Jämfört med placebo hade patienterna med reumatiska sjukdomar som fick etanercept en signifikant högre incidens av reaktioner på injektionsstället (36 % mot 9 %). Reaktioner på injektionsstället uppträdde vanligen under den första månaden. Den genomsnittliga durationen för reaktionerna var cirka 3 till 5 dagar. De flesta av reaktionerna på injektionsstället behandlades inte i patientgruppen som fick etanercept, och vid eventuell behandling fick patienterna oftast lokalbehandling av typen kortisonkräm, eller perorala antihistaminer. Några patienter utvecklade dessutom recidiverande reaktioner på injektionsstället, som utmärktes av en hudreaktion på det senaste injektionsstället tillsammans med samtidiga reaktioner på tidigare injektionsställena. Dessa reaktioner var vanligtvis övergående och återkom inte efter behandling.

I kontrollerade studier på patienter med plackpsoriasis utvecklade cirka 13,6 % av patienterna, som behandlats med etanercept, reaktioner på injektionsstället under de första 12 veckorna av behandlingen jämfört med 3,4 % av patienterna som behandlats med placebo.

Allvarliga infektioner

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av antalet allvarliga infektioner (med dödlig utgång, livshotande infektioner eller där det krävdes sjukhusvistelse eller intravenös antibiotika). Allvarliga infektioner observerades hos 6,3 % av patienterna med reumatoid artrit som behandlats med etanercept i upp till 48 månader. Dessa inkluderade abscess (på olika ställen), bakteriemi, bronkit, bursit, cellulit, kolecystit, diarré, divertikulit, endokardit (misstänkt), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bensår, muninfektion, osteomyelit, otit, peritonit, pneumoni, pyelonefrit, sepsis, septisk artrit, sinuit, hudinfektion, hudsår, urinvägsinfektion, vaskulit och sårinfektion. I den 2-åriga jämförande kontrollerade studien där patienter behandlades med antingen enbart etanercept, enbart metotrexat eller med etanercept i kombination med metotrexat, var frekvensen av allvarliga infektioner lika i de behandlade grupperna. Det kan emellertid inte uteslutas att kombinationen etanercept och metotrexat kan medföra en ökning i incidensen av infektioner.

Inga skillnader i frekvens av infektioner sågs i placebokontrollerade studier bland patienter med plackpsoriasis som behandlats med etanercept i upp till 24 veckor jämfört med de som fått placebo. Allvarliga infektioner hos etanercept-behandlade patienter inkluderade cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit, gastrit, appendicit, streptokock-utlöst fasciit, myosit, septisk chock, divertikulit och abscess. I de dubbelblinda och öppna studierna på patienter med plackpsoriasis

rapporterade en patient en allvarlig infektion (pneumoni).

Allvarliga och dödliga infektioner har rapporterats under behandling med etanercept; rapporterade patogener innefattar bakterier, mykobakterier (inklusive tuberkulos), virus och svamp. Några har inträffat inom ett par veckor efter påbörjad behandling med etanercept hos patienter, som utöver reumatoid artrit har andra bakomliggande tillstånd (t.ex. diabetes, hjärtsvikt, tidigare kända aktiva eller kroniska infektioner) (se avsnittet 4.4). Fubelv kan öka dödligheten bland patienter med pågående sepsis.

I samband med behandling med etanercept har opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, parasitinfektion (däribland protozo), viral infektion (inklusive herpes zoster), bakterieinfektion (inklusive *Listeria* och *Legionella*), och atypiska mykobakterieinfektioner rapporterats. I en sammanslagning av ett antal kliniska studier var den totala incidensen av opportunistiska infektioner 0,09 % för de 15 402 patienterna som fick etanercept. Justerat var denna fördelning 0,06 fall per 100 patientår. Erfarenheter efter marknadsföring visar att ungefär hälften av alla rapporterade fall av opportunistiska infektioner över hela världen var invasiva svampinfektioner. De vanligast rapporterade invasiva svampinfektionerna inkluderar *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* och *Histoplasma*. Bland de patienter som utvecklade opportunistiska infektioner orsakades mer än hälften av dödsfallen av en invasiv svampinfektion. I majoriteten av rapporterna med dödlig utgång hade patienterna pneumoni, orsakad av *Pneumocystis*, ospecifik systemisk svampinfektion och aspergillosis (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Serumprover från vuxna patienter undersöktes vid flera tidpunkter med avseende på autoantikroppar. Bland de patienter med reumatoid artrit som undersöktes med avseende på antinukleära antikroppar (ANA) var andelen som utvecklade nya positiva ANA ($\geq 1:40$) högre hos de som behandlades med etanercept (11 %) än hos de som fick placebo (5 %). Andelen patienter som utvecklade nya positiva antikroppar mot dubbelsträngat DNA var också högre, mätt med radioimmunundersökning (15 % hos patienter som fick etanercept jämfört med 4 % i placebogrupper), och vid mätning med *Crithidia luciliae* (3 % hos patienter som fick etanercept mot ingen i placebogrupper). Andelen patienter som behandlades med etanercept som utvecklade antikroppar mot antikardiolipin var på motsvarande sätt högre än i placebogrupper. Effekten av långtidsbehandling med etanercept avseende utveckling av autoimmuna sjukdomar är okänd.

Det har förekommit sällsynta rapporter om patienter, inklusive patienter med reumatoidfaktorpositiv RA, som har utvecklat andra autoantikroppar i samband med ett lupusliknande syndrom eller utslag överensstämmande med subakut kutan lupus eller lupus discoides genom klinisk diagnos eller biopsi.

Pancytopeni och aplastisk anemi

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om pancytopeni och aplastisk anemi, varav vissa med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,06 % (frekvensen "sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom 0,47 % (frekvensen "mindre vanliga"). Det har förekommit spontanrapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros) där vissa har haft dödlig utgång.

Samtidig behandling med anakinra

I studier där vuxna patienter fick samtidig behandling med etanercept och anakinra, observerades en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med enbart etanercept. 2 % av patienterna (3 av 139) utvecklade neutropeni (neutrofiler $< 1000/\text{mm}^3$). Under neutropenin utvecklade en patient cellulit som

läktes efter sjukhusvistelse (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Förhöjda leverenzymvärden

Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,54 % (frekvensen ”mindre vanliga”). Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden 4,18 % (frekvensen ”vanliga”).

Autoimmun hepatit

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,02 % (frekvensen ”sällsynta”). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit 0,24 % (frekvensen ”mindre vanliga”).

Pediatriisk population

Biverkningar hos pediatriiska patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generellt var biverkningarna hos pediatriiska patienter med juvenil idiopatisk artrit med avseende på frekvens och typ liknande de som har setts hos vuxna patienter. Skillnader från vuxna och andra speciella överväganden diskuteras i följande stycken.

De infektioner som observerats i kliniska prövningar på patienter i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit var generellt lindriga till måttliga och överensstämde med de som vanligen ses hos barn i öppenvården. Allvarliga biverkningar som rapporterades inkluderade varicella med tecken och symtom på aseptisk meningit, som tillfrisknade utan följsjukdomar (se också avsnitt 4.4), blindtarmsinflammation, gastroenterit, depression/personlighetsförändring, kutana sår, esofagit/gastrit, septisk chock (streptokocker grupp A), diabetes mellitus typ I och mjukdels- och postoperativ sårinfektion.

I en studie på barn i åldrarna 4 till 17 år med juvenil idiopatisk artrit utvecklade 43 av 69 barn (62 %) en infektion under den 3 månader långa behandlingen med etanercept (öppen, okontrollerad del av studien), frekvensen och allvarlighetsgraden av infektioner var likartade för 58 patienter som slutförde 12 månader förlängd öppen terapi. Art och omfattning av biverkningar hos patienter med juvenil idiopatisk artrit liknade de som har setts i försök med etanercept hos vuxna patienter med reumatoid artrit och majoriteten var lindriga. Ett flertal biverkningar rapporterades oftare hos de 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fick etanercept under 3 månader jämfört med de 349 vuxna patienter med reumatoid artrit. Dessa inkluderade huvudvärk (19 % av patienterna, 1,7 fall per patient och år), illamående (9 %, 1,0 fall per patient och år), buksmärtor (19 %, 0,74 fall per patient och år) och kräkningar (13 %, 0,74 fall per patient och år). I kliniska studier på juvenil idiopatisk artrit har det förekommit 4 rapporter gällande makrofagaktiveringssyndrom (MAS).

Biverkningar hos pediatriiska patienter med plackpsoriasis

I en 48-veckors studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med plackpsoriasis var de rapporterade biverkningarna liknande de som setts i tidigare studier på vuxna med plackpsoriasis.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades vid kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit. Den högsta prövade dosen har varit en inledande intravenös dos om 32 mg/m² följt av subkutana doser om 16 mg/m² administrerat två gånger per vecka. En patient med reumatoid artrit gav sig själv av misstag 62 mg etanercept subkutant två gånger per vecka i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot etanercept.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunosuppressiva medel, tumörnekrosfaktor alfa (TNF- α) hämmare, ATC-kod: L04AB01

Fubelv tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Tumour necrosis factor (TNF) är ett dominerande cytokin i den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit. Förhöjda halter av TNF återfinns även i synovialvätskan och psoriatiska plack hos patienter med psoriasisartrit och i serum och synovialvävnad hos patienter med ankyloserande spondylit. Vid plackpsoriasis leder infiltration av inflammatoriska celler inkluderande T-celler till ökade TNF nivåer i de psoriatiska lesionerna jämfört med nivåerna i icke angripen hud. Etanercept är en kompetitiv hämmare av TNF som binder till dess receptorer på cellytan, och därigenom hämmar den biologiska aktiviteten hos TNF. TNF och lymfotoxin är proinflammatoriska cytokiner som binder till två olika receptorer på cellytan: receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p55 (55-kilodalton) respektive receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p75 (75-kilodalton). Båda dessa TNF-receptorer föreligger naturligt både membranbundna och fria. Fria TNF-receptorer tros reglera den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin föreligger främst som homotrimerer, och deras biologiska aktivitet sammanhänger med tvärbinding mellan TNF-receptorer på cellytan. Dimera lösliga receptorer som etanercept har högre affinitet för TNF än monomera receptorer, och är avsevärt mer effektiva som konkurrerande hämmare för bindning av TNF till dess cellulära receptorer. Dessutom får substansen en längre halveringstid i serum genom användning av en Fc-region i immunoglobulin som fusionselement vid uppbyggnaden av den dimera receptorn.

Verkningsmekanism

En stor del av patologin i lederna vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit och hudpatologin vid plackpsoriasis orsakas av proinflammatoriska molekyler som hänger samman i ett nätverk som styrs av TNF. Verkningsmekanismen hos etanercept tros vara att den konkurrerar med TNF-bindningen till cellytans TNF-receptorer, så att cellens TNF-styrda respons stoppas när TNF blir biologiskt inaktivt. Etanercept kan också påverka biologiska svar som styrs av andra molekyler nedströms (t.ex. cytokiner, adhesionsmolekyler, proteinaser) vilka induceras eller regleras av TNF.

Klinisk effekt och säkerhet

I detta avsnitt presenteras data från fyra randomiserade kontrollerade studier på vuxna med reumatoid artrit, en studie på vuxna med psoriasisartrit, en studie på vuxna med ankyloserande spondylit, två studier på vuxna med icke-radiografisk axial spondylartrit, fyra studier på vuxna med plackpsoriasis,

tre studier på juvenil idiopatisk artrit och en studie på pediatrika patienter med plackpsoriasis.

Vuxna med reumatoid artrit

Effekten av etanercept utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. I denna undersökning ingick 234 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett och högst fyra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD-medel). Doser på 10 mg eller 25 mg etanercept eller placebo administrerades subkutant två gånger per vecka under 6 månader i följd. Resultaten från denna kontrollerade studie uttrycktes i procent förbättring av reumatoid artrit, beräknat utifrån de responskriterier som fastställts av American College of Rheumatology (ACR).

ACR-respons på 20 och 50 var efter 3 och 6 månader högre hos patienter som behandlats med etanercept än hos patienter som behandlats med placebo (ACR 20: etanercept 62 % och 59 %, placebo 23 % och 11 % vid 3 respektive 6 månader; ACR 50: etanercept 41 % och 40 %, placebo 8 % och 5 % vid 3 respektive 6 månader; $p < 0,01$ etanercept mot placebo vid alla tidpunkter för både ACR 20 och ACR 50 respons).

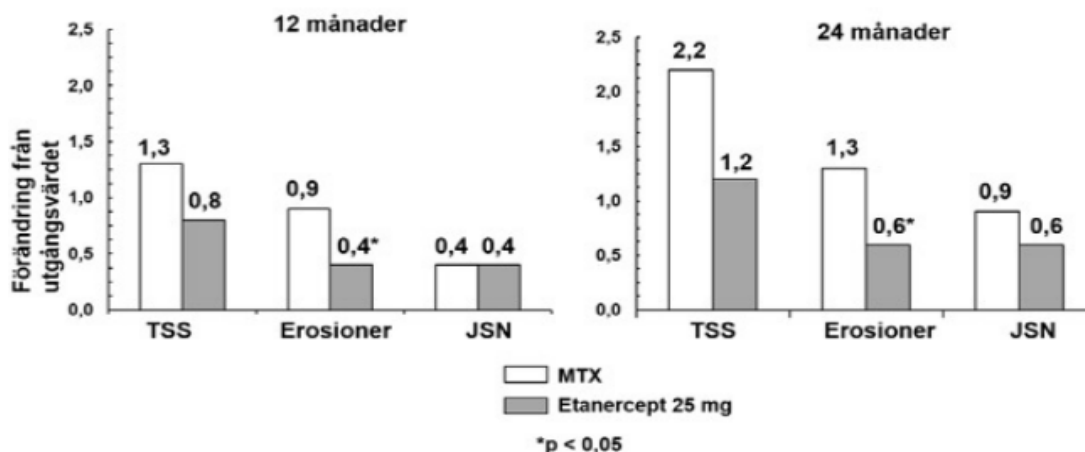
Omkring 15 % av de patienter som fick etanercept uppnådde ett ACR-svar på 70 vid månad 3 och månad 6, jämfört med mindre än 5 % av dem som fick placebo. Hos de patienter som fick etanercept uppträdde det kliniska svaret normalt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling, och sågs nästan genomgående efter 3 månader. Man såg ett dos-effekt samband, där effekten av 10 mg låg mellan placebo och 25 mg. Etanercept var signifikant bättre än placebo enligt alla ACR-kriterierna, liksom i fråga om andra symtom på RA-aktivitet som inte ingår i ACR-kriterierna, exempelvis morgonstelhet. Under undersökningens gång fick patienterna fylla i en Health Assessment Questionnaire (HAQ) var tredje månad, med frågor om rörelsehinder, vitalitet, psykisk hälsa, allmänt hälsotillstånd och artritrelaterade symtom. På alla underområden som täcktes av HAQ förbättrades tillståndet hos de patienter som behandlades med etanercept i förhållande till kontrollpatienterna vid 3 och 6 månader. Inom en månad efter avslutad behandling med etanercept återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med etanercept (efter behandlingsuppehåll i upp till 24 månader) samma svar som hos patienter som behandlats med etanercept utan uppehåll. Bestående svar har setts i upp till 10 år i öppna studier med förlängd behandling, när patienter erhållit etanercept utan uppehåll.

Effekten av etanercept jämfördes med metotrexat i en randomiserad, jämförande kontrollerad studie med blindad röntgenutvärdering som primär endpoint för 632 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års sjukdom) som aldrig hade behandlats med metotrexat. Doser på 10 mg eller 25 mg etanercept administrerades subkutant två gånger i veckan i upp till 24 månader. Metotrexatdoserna trappades upp från 7,5 mg/vecka till maximum på 20 mg/vecka under studiens 8 första veckor och fortsatte upp till 24 månader. Kliniska förbättringar, inklusive insättande av effekt inom 2 veckor med etanercept 25 mg, liknade de som man hade sett i de tidigare studierna och de kvarstod i upp till 24 månader. Vid utgångsvärdet, hade patienterna en måttlig rörelseoförmåga, med ett medelvärde på HAQ-skalan på 1,4 till 1,5. Behandling med etanercept 25 mg resulterade i tydliga förbättringar vid 12 månader, med ungefär 44 % av patienterna som uppnådde normalt HAQ-resultat (mindre än 0,5). Denna fördel kvarstod i år 2 av studien.

I denna studie, bedömdes leddestruktionen röntgenologiskt och uttrycktes som förändring i Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, antal erosioner (the erosion score) och minskning av ledspalt (Joint Space Narrowing score, JSN). Röntgen av händer/vrister och fötter avlästes vid utgångsvärdet och vid 6, 12 och 24 månader. Dosen på 10 mg etanercept hade genomgående mindre effekt på leddestruktionen än dosen på 25 mg. Etanercept 25 mg var signifikant bättre än metotrexat i antal erosioner (erosion scores) vid både 12 och 24 månader. Skillnaderna i TSS och JSN mellan metotrexat och etanercept 25 mg var inte statistiskt signifikanta. Resultaten visas i nedanstående diagram.

Röntgenologiskt förlopp: jämförelse av etanercept vs. metotrexat hos patienter med RA och en

sjukdomsperiod på < 3 år



I en annan jämförande kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie, jämfördes klinisk effekt, säkerhet och röntgenologiskt förlopp hos RA-patienter behandlade med etanercept ensamt (25 mg två gånger i veckan), enbart metotrexat (7,5 till 20 mg per vecka, mediansdos 20 mg) eller en kombination av etanercept och metotrexat. Behandlingarna påbörjades samtidigt och jämfördes hos 682 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit med en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 års (median 5 år) duration där svaret på minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) förutom metotrexat varit otillräckligt.

Patienter i gruppen som behandlats med etanercept i kombination med metotrexat hade signifikant högre svar avseende ACR 20, ACR 50 och ACR 70 samt förbättrade DAS- och HAQ-värden vid både 24 och 52 veckor än patienter i grupperna som enbart fått ett läkemedel (resultaten visas i tabellen nedan).

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen etanercept och metotrexat jämfört med etanercept respektive metotrexat givet som monoterapi.

Resultat av klinisk effekt vid 12 månader: Jämförelse av etanercept vs. metotrexat vs. etanercept i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år

Effektmått	Metotrexat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotrexat (n = 231)
ACR-svar^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,p}
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,p}
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,p}
DAS			
Utgångsvärde ^b	5,5	5,7	5,5
Värde vecka 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,p}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,p}
HAQ			
Utgångsvärde	1,7	1,7	1,8
Vecka 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,p}

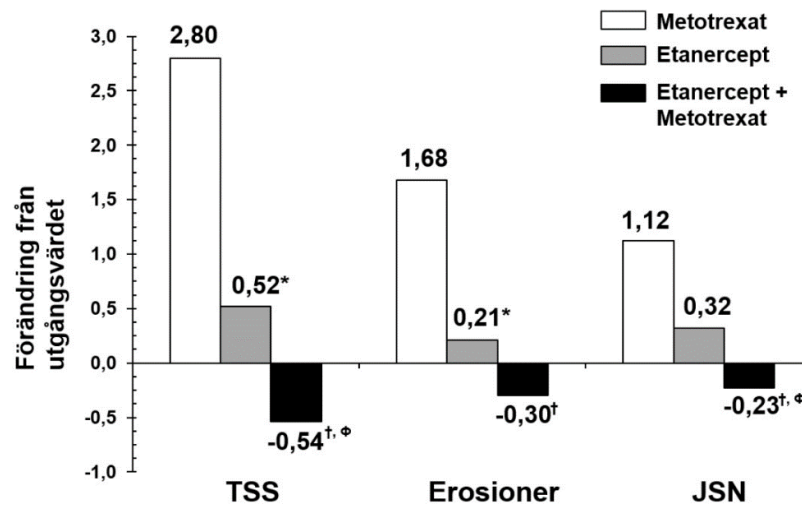
a: Patienter som inte fullföljde studien i 12 månader ansågs som icke-svarare. b: Resultaten för DAS är medelvärden

c: Remission definieras som DAS <1.6

Parvis jämförelse p-värde: † = $p < 0,05$ vid jämförelse av etanercept + metotrexat mot metotrexat och Φ = $p < 0,05$ vid jämförelse av etanercept + metotrexat mot etanercept

Röntgenologiskt förlopp vid 12 månader var signifikant lägre i etanercept-gruppen än i metotrexat-gruppen, medan kombinationen var signifikant bättre än någon av monoterapierna på att förlångsamma röntgenologiskt förlopp (se diagrammet nedan).

Röntgenologiskt förlopp: Jämförelse av Etanercept vs. metotrexat vs. Etanercept i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år (12-månaders resultat)



Parvis jämförelse p-värde:

* = $p < 0,05$ vid jämförelse av etanercept mot metotrexat,

† = $p < 0,05$ vid jämförelse av etanercept + metotrexat mot metotrexat och

Φ = $p < 0,05$ vid jämförelse av etanercept + metotrexat mot etanercept.

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen etanercept och metotrexat jämfört med etanercept respektive metotrexat givet som monoterapi. På liknande sätt observerades också signifikanta fördelar med etanercept givet som monoterapi jämfört med metotrexat givet som monoterapi efter 24 månader.

I en analys där alla patienter som föll bort ur studien av olika anledningar ansågs ha fått någon försämring, var procentandelen patienter som inte hade försämrats (förändring av TSS $\leq 0,5$) efter 24 månader högre i grupperna etanercept kombinerat med metotrexat jämfört med grupperna som behandlades med antingen enbart etanercept eller enbart metotrexat (62 %, 50 % respektive 36 %, $p < 0,05$). Skillnaden mellan etanercept respektive metotrexat givet som monoterapi var också signifikant ($p < 0,05$). Hos patienter som fullföljde behandlingen i 24 månader, var frekvensen för icke-progression 78 %, 70 % respektive 61%.

Säkerheten och effekten av 50 mg etanercept (två injektioner à 25 mg givet subkutant) administrerat en gång per vecka utvärderades i en dubbel-blind placebokontrollerad studie inkluderande 420 patienter med aktiv RA. I denna studie erhöll 53 patienter placebo, 214 patienter erhöll 50 mg etanercept en gång per vecka och 153 patienter erhöll 25 mg etanercept två gånger per vecka. För de två behandlingsregimerna med etanercept var säkerhets- och effektprofilerna jämförbara vid vecka 8 (effekt på RA-tecken och-symtom). Efter 16 veckors behandling påvisades däremot ej jämförbarhet (non-inferiority) mellan de två behandlingsregimerna.

Vuxna med psoriasisartrit

Effekten av etanercept utvärderades i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterna var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömma leder) i minst en av följande former: (1) distalt interfalangealt (DIP) engagemang; (2) polyartikulär artrit (frånvaro av reumatoida knölar och närvaro av psoriasis); (3) arthritis mutilans; (4) asymmetrisk psoriasisartrit; eller (5) spondylitliknande ankylos. Patienterna hade också psoriasisplack som var ≥ 2 cm i diameter. Patienterna hade tidigare behandlats med NSAID (86 %), DMARD (80 %) och kortikosteroider (24 %). Patienter som behandlades med metotrexat (stabil i ≥ 2 månader) kunde fortsätta med en stabil dos av ≤ 25 mg metotrexat/vecka. Doser om 25 mg etanercept (baserat på dositeringsstudier på patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader. I slutet av den dubbelblinda studien erbjöds patienterna att fortsätta i en förlängd öppen långtidsstudie i upp till 2 år.

Det kliniska svaret uttrycktes som den procentuella andelen av patienterna som uppnår ACR-svar 20, 50 och 70 och procentandelar med förbättring av Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Resultaten är summerade i tabellen nedan.

Svar hos patienter med psoriasisartrit i en placebokontrollerad studie

Psoriasisartritsvar		Procent av patienterna	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Månad 3	15	59 ^b
	Månad 6	13	50 ^b
ACR 50	Månad 3	4	38 ^b
	Månad 6	4	37 ^b
ACR 70	Månad 3	0	11 ^b
	Månad 6	1	9 ^c
PsARC	Månad 3	31	72 ^b
	Månad 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept subkutant två gånger i veckan

^b $p < 0,001$, etanercept vs. placebo

^c $p < 0,01$, etanercept vs. Placebo

Bland patienter med psoriasisartrit som fick etanercept, var det kliniska svaret tydligt vid det första återbesöket (efter 4 veckor) och det bibehölls under 6 månaders behandling. Etanercept var signifikant bättre än placebo i alla mätningar av sjukdomsaktivitet ($p < 0,001$), och svaren var likadana med eller utan samtidig metotrexatterapi. Livskvalitet för patienterna med psoriasisartrit utvärderades vid varje tillfälle enligt HAQs invaliditetsskala. Utvärderingen enligt invaliditetsskalan hade signifikant förbättrats vid varje tillfälle för patienterna med psoriasisartrit som behandlades med etanercept, jämfört med placebo ($p < 0,001$).

Radiologiska förändringar bedömdes i psoriasisartritstudien. Röntgenbilder av händer och vristar togs vid studiestart och vid 6, 12 och 24 månader. Modifierad TSS vid 12 månader finns presenterat i tabellen nedan. I en analys där alla patienter som lämnat studien beaktades som om att de progredierat i sin leddestruktion, var andelen patienter utan progression vid 12 månader (TSS-förändring $\leq 0,5$) större i etanercept-gruppen jämfört med placebo (73 % respektive 47 %, $p \leq 0,001$). Etanercepts effekt på radiologisk progression bibehölls hos patienter som fortsatte behandlingen under studiens andra år. Fördröjningen av perifer leddestruktion observerades hos patienter med symmetrisk polyartikulär ledpåverkan.

Genomsnittlig (SE) årlig förändring från studiestart av total sharp score

Tid	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Månad 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardfel

^a p = 0,0001

Behandling med etanercept förbättrade fysisk funktion i den dubbelblinda delen av studien, vilket bibehölls under förlängningen av studien i upp till år 2 år.

I subgrupperna ankyloserande spondylit-liknande symtom och i gruppen patienter med mutilerande psoriasisartrit artropati var antalet patienter ej tillräckligt stort för att utvärdera effekten av etanercept.

Ingen studie är gjord på patienter med psoriasisartrit som behandlats med 50 mg administrerat en gång per vecka. Belägg för effekt med 50 mg administrerat en gång per vecka även för denna patientgrupp baseras på data från en studie gjord på patienter med ankyloserande spondylit.

Vuxna med ankyloserande spondylit

Effekten av etanercept hos patienter med ankyloserande spondylit utvärderades i 3 randomiserande dubbelblinda studier som jämförde 25 mg etanercept administrerat två gånger per vecka med placebo. Totalt 401 patienter undersöktes, varav 203 behandlades med etanercept. Den största av dessa studier (n = 277) inkluderade patienter som var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv ankyloserande spondylit definierad som resultat ≥ 30 på visuell analog skala (VAS) med avseende på genomsnittlig duration och intensitet av morgonstelhet plus VAS-resultat på ≥ 30 för minst 2 av följande 3 parametrar: patientens egen bedömning av sin totala situation, VAS-medelvärden för nattlig ryggsmärta och total ryggsmärta; i genomsnitt 10 frågor på Bath Ankyloserande Spondylit Funktions Index (BASFI). Patienter som fick DMARD, NSAID eller kortikosteroider fick fortsätta med dessa i stabila doser. Patienter med fullständigt sammanväxt pelvospondylit var inte inkluderade i studien. Doser på 25 mg etanercept (baserat på doser i studier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader till 138 patienter.

Den primära effektparametern (ASAS 20) innebar en ≥ 20 % förbättring i minst 3 av de 4 responskriterierna för utvärdering av ankyloserande spondylit (ASAS) (patientens egen bedömning av sin totala situation, ryggsmärta, BASFI och inflammation) och ingen försämring i de övriga kriterierna. ASAS 50 och 70-svar innebar en 50 %-ig respektive 70 %-ig förbättring i samma responskriterier.

Jämfört med placebo, resulterade behandling med etanercept i signifikanta förbättringar i ASAS 20, ASAS 50 och ASAS 70 så tidigt som 2 veckor efter det att behandlingen inletts.

Svar hos patienter med ankyloserande spondylit i en placebokontrollerad studie

Ankyloserande Spondylit	Procent av patienterna	
	Placebo N = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 veckor	22	46 ^a
3 månader	27	60 ^a
6 månader	23	58 ^a
ASAS 50		
2 veckor	7	24 ^a
3 månader	13	45 ^a
6 månader	10	42 ^a
ASAS 70		

Ankyloserande Spondylit	Procent av patienterna	
	Placebo N = 139	Etanercept n = 138
2 veckor	2	12 ^b
3 månader	7	29 ^b
6 månader	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanercept vs. placebo

^b p = 0,002, etanercept vs. placebo

Bland patienter med ankyloserande spondylit som fått etanercept, var det kliniska svaret märkbart vid det första besöket (2 veckor) och bibehölls under 6 månaders behandling. Svaret var likartat hos patienter med eller utan annan samtidig behandling vid studiestart.

Likartade resultat erhöles i de 2 mindre studierna på ankyloserande spondylit.

I en fjärde studie, en dubbelblind placebokontrollerad studie på 356 patienter med aktiv ankyloserande spondylit, studerades säkerhet och effekt av 50 mg etanercept (två subkutana injektioner á 25 mg) administrerat en gång per vecka jämfört med 25 mg etanercept administrerat två gånger per vecka. Säkerhets- och effektprofilen för 50 mg givet en gång per vecka och 25 mg givet två gånger per vecka blev likartade.

Vuxna patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit

Studie 1

Etanercepts effekt hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-AxSpa) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12-veckorsstudie. I studien utvärderades 215 vuxna patienter (modifierad intent-to-treat-population) med aktiv nr-AxSpa (18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde ASAS-klassificeringskriterierna för axial spondylartrit, men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller att de uppvisade intolerans mot två eller flera NSAID-läkemedel. Under den dubbelblinda perioden fick patienterna 50 mg etanercept en gång per vecka eller placebo i 12 veckor. Det primära effektmåttet (ASAS 40) var 40 % förbättring i minst tre av fyra ASAS-domäner och avsaknad av försämring i den sista domänen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period då alla patienter fick 50 mg etanercept en gång per vecka i upp till ytterligare 92 veckor. MR av sakroiliakaleden och ryggraden gjordes för att utvärdera inflammationen vid baseline och vid vecka 12 och 104.

Jämfört med placebo resulterade behandlingen med etanercept i statistiskt signifikant förbättring i ASAS 40, ASAS 20 och ASAS 5/6. En signifikant förbättring observerades även för partiell remission enligt ASAS och BASDAI 50. Resultaten vid vecka 12 visas i tabellen nedan.

Effekt i placebokontrollerad nr-AxSpa-studie: andel patienter i procent som uppnår effektmått

Dubbelblinda kliniska svar vid vecka 12	Placebo n = 106 to 109*	Etanercept n = 103 to 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partial remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

* Vissa patienter tillhandahöll inte fullständiga data för alla effektmått

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01 respektive ^c: < 0,05, mellan etanercept och placebo

Vid vecka 12 förekom en statistiskt signifikant förbättring i SPARCC-poängen (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) för sakroiliakaleden (SI) mätt med MR för patienter som fick etanercept. Justerad genomsnittlig förändring från baseline var 3,8 för patienter som behandlades med etanercept (n = 95) jämfört med 0,8 för patienter som behandlades med placebo (n = 105) ($p < 0,001$). Vid vecka 104, var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i SPARCC poäng mätt på MR för alla etanercept-behandlade patienter 4,64 för SI (n = 153) och 1,40 för ryggraden (n = 154).

Etanercept visade en större statistiskt signifikant förbättring mellan baseline och vecka 12 jämfört med placebo i de flesta utvärderingar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion, bland annat BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score och SF-36 Physical Component Score.

De kliniska svaren hos nr-AxSpa-patienter som fick etanercept var tydliga vid första besöket (2 veckor) och fortsatte att vara det under 2 års behandling. Förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls också under 2 års behandling. 2-årsdata visade inga nya säkerhetsfynd. Vid vecka 104 hade 8 patienter progredierat till Grad 2 bilateralt på ryggröntgen enligt de modifierade New York kriterierna, ett tecken på axial spondylartrit.

Studie 2

I denna öppna multicenterstudie i fas 4 med 3 studieperioder utvärderades utsättning av och upprepade behandling med etanercept hos patienter med aktiv nr-AxSpa som fick ett adekvat behandlingssvar (inaktiv sjukdom, definierat som poäng för C-reaktivt protein (CRP) för sjukdomsaktivitet vid ankyloserande spondylit [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)] på under 1,3) efter 24 veckors behandling.

209 vuxna patienter med aktiv nr-AxSpa (ålder 18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde klassificeringskriterierna för ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) för axial spondylartrit (men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS), som hade positiva MR-fynd (aktiv inflammation på MR som gav stark misstanke på sakroiliit i samband med SpA) och/eller positivt hsCRP (definierat som högkänsligt C-reaktivt protein [hsCRP] > 3 mg/l), och aktiva symtom definierade som ASDAS-CRP på 2,1 eller högre vid screeningbesöket, fick etanercept 50 mg öppet en gång per vecka samt stabil bakgrundsbehandling med NSAID med högsta tolererade antiinflammatoriska dos under 24 veckor i period 1. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller var intoleranta mot två eller flera NSAID. Vid vecka 24 hade 119 patienter (57 %) uppnått inaktiv sjukdom och inledde period 2 med en 40 veckor lång utsättningsfas där de avslutade behandlingen med etanercept men fortsatte med sin bakgrundsbehandling med NSAID. Det primära effektmåttet var antalet skov (definierat som en ASDAS sänkingsreaktion på 2,1 eller högre) inom 40 veckor efter utsättningen av etanercept. Patienter med sjukdomsskov fick behandling igen med etanercept 50 mg per vecka i 12 veckor (period 3).

Under period 2 ökade andelen patienter med ≥ 1 skov från 22 % (25/112) vecka 4 till 67 % (77/115) vecka 40. Totalt fick 75 % (86/115) av patienterna ett skov vid någon tidpunkt inom 40 veckor efter utsättning av etanercept.

Det viktigaste sekundära målet med studie 2 var att uppskatta tiden till sjukdomsskov efter utsättning av etanercept och att jämföra tiden till skov med den hos patienterna i studie 1 som uppfyllde rekryteringskraven för att delta i utsättningsfasen i studie 2 och fortsatte med etanercept-behandling.

Mediantiden till sjukdomsskov efter utsättning av etanercept var 16 veckor (95 % KI: 13–24 veckor). Mindre än 25 % av patienterna i studie 1 som fortsatte med behandlingen fick ett skov under 40-veckorsperioden motsvarande den i period 2 i studie 2. Tiden till skov var statistiskt signifikant kortare hos deltagare som avbröt etanercept-behandlingen (studie 2) än hos dem som fick fortsatt behandling.

med etanercept (studie 1), $p < 0,0001$.

Av de 87 patienter som inledde period 3 och fick upprepad behandling med etanercept 50 mg per vecka i 12 veckor uppnådde 62 % (54/87) åter inaktiv sjukdom, varav 50 % inom 5 veckor (95 % KI: 4–8 veckor).

Vuxna med plackpsoriasis

Etanercept rekommenderas för användning hos patienter som definieras i avsnitt 4.1. Patienter i behandlingspopulationen som ”inte svarat på” definieras som otillräcklig respons (PASI <50 eller PGA mindre än bra), eller försämring av sjukdomen under behandlingstiden, och som fick en adekvat dos under en tillräckligt lång tid för att utvärdera det kliniska svaret med åtminstone var och en av de tre större tillgängliga systemiska terapierna.

Etanercepts effekt jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med moderat till svår psoriasis (med respons för andra systemiska behandlingar) har ej utvärderats i studier som direkt jämför etanercept med andra systemiska behandlingar. Istället har etanercepts säkerhet och effekt fastställts i fyra randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det primära effektmåttet i alla fyra studierna var andelen patienter i varje behandlingsgrupp som uppnådde PASI 75 (d.v.s. minst 75 % förbättring av Psoriasis Area and Severity Index värdet i förhållande till baseline) vid 12 veckor.

Studie 1 var en fas 2-studie på patienter med aktiv men kliniskt stabil plackpsoriasis som involverade ≥ 10 % av kroppsytan och som var ≥ 18 år gamla. 112 patienter randomiserades till att erhålla en dos på 25 mg etanercept ($n = 57$) eller placebo ($n = 55$) två gånger i veckan under 24 veckor.

Studie 2 utvärderade 652 patienter med kronisk plackpsoriasis där samma inklusionskriterier användes som i studie 1 med tillägget minimum psoriasis area och severity index (PASI) på 10 vid screening. Etanercept administrerades i doserna 25 mg en gång i veckan, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg två gånger i veckan under 6 på varandra följande månader. Under de första 12 veckorna i den dubbelblinda behandlingsperioden fick patienterna placebo eller någon av de tre doserna av etanercept enligt ovan. Efter 12 veckors behandling fick patienterna i placebogrupperna börja med en blind behandling med etanercept (25 mg två gånger i veckan); patienterna i de aktiva behandlingsgrupperna fortsatte fram till vecka 24 med samma dos som de ursprungligen randomiserats till.

Studie 3 utvärderade 583 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2. Patienterna i denna studie fick en dos på 25 mg eller 50 mg etanercept eller placebo två gånger i veckan i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 25 mg etanercept två gånger i veckan i ytterligare 24 veckor i en öppen studie.

Studie 4 utvärderade 142 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2 och 3. Patienterna i denna studie fick en dos på 50 mg etanercept eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 50 mg etanercept en gång per vecka i ytterligare 12 veckor i en öppen studie.

I studie 1 hade den etanerceptbehandlade gruppen en signifikant större andel patienter med PASI 75-respons vid vecka 12 (30 %) jämfört med den placebobehandlade gruppen (2 %) ($p < 0,0001$). Vid 24 veckor hade 56 % av patienterna i den etanerceptbehandlade gruppen uppnått PASI 75 jämfört med 5 % av de placebobehandlade patienterna. De viktigaste resultaten från studierna 2, 3 och 4 visas nedan.

Respons hos patienter med psoriasis i studierna 2, 3 och 4

Respons (%)	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
	v 12	v 12	v 24 ^a	v 12	v 24 ^a	v 12	v 12	v 12	v 12	v 12	v 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b klar eller nästan klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ jämfört med placebo

^a Ingen statistisk jämförelse gjordes mot placebo vid 24 veckor i studierna 2 och 4 eftersom den ursprungliga placebogrupperna började ta etanercept 25 mg 2 gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka från vecka 13 till vecka 24.

^b Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller nästan klar definieras som 0 eller 1 på en skala från 0 till 5.

Bland patienter med plackpsoriasis, som behandlats med etanercept, noterades signifikant respons jämfört med placebo vid första besöket (2 veckor) och bibehölls under 24 veckors behandling.

Studie 2 hade även en period med utsättning av medicineringen. Patienter som uppnådde en PASI-förbättring på minst 50 % vid vecka 24 avslutade behandlingen. Patienterna utan behandling observerades med avseende på förekomst av rebound (PASI ≥ 150 % i förhållande till utgångsvärdet) och tiden till återfall (definierad som en förlust av minst hälften av förbättringen som uppnåddes från start till vecka 24). Under den behandlingsfria perioden återkom symtomen på psoriasis gradvis (i medeltal 3 månader till återfall). Ingen återkommande uppblossning av sjukdomen och inga psoriasisrelaterade allvarliga biverkningar observerades. Det fanns tecken på att patienter som förbättrades efter den initiala etanerceptbehandlingen, hade nytta av en återupptagen behandling.

I studie 3 hade majoriteten av de patienter (77 %) som ursprungligen randomiserats till 50 mg två gånger i veckan och som fick sin dos av etanercept sänkt till 25 mg två gånger i veckan vid vecka 12, bibehöll sina PASI 75-resultat genom vecka 36. PASI 75-resultaten fortsatte att förbättras mellan vecka 12 och vecka 36 för de patienter som fick 25 mg två gånger i veckan genom hela studien.

I studie 4 hade den grupp som behandlades med etanercept en högre andel patienter med PASI 75 vid 12 veckor (38 %) jämfört med den grupp som fått placebo (2 %) ($p < 0,0001$). För de patienter som fick 50 mg en gång per vecka genom hela studien fortsatte effekten att öka så att 71 % uppnådde PASI 75 vid 24 veckor.

I öppna långtidsstudier (i upp till 34 månader) där etanercept givits kontinuerligt utan uppehåll bibehölls det kliniska svaret, och säkerheten var jämförbar med den man sett i kortare studier.

En analys av data från kliniska prövningar påvisade inga sjukdomskaraktäristika vid studiestart som skulle kunna hjälpa klinikerna vid val av det mest lämpliga behandlingsalternativet (tillfällig eller kontinuerlig behandling). Därför ska valet av tillfällig eller kontinuerlig behandling baseras på läkarens bedömning och på den enskilda patientens behov.

Antikroppar mot etanercept

Antikroppar mot etanercept har påvisats i serum hos vissa patienter som behandlats med etanercept. Dessa antikroppar har generellt varit icke neutraliserande och tillfälliga. Det verkar inte finnas något samband mellan utveckling av antikroppar, kliniskt svar eller biverkningar.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Säkerheten och effekten av etanercept bedömdes i en två-fas-studie hos 69 barn med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp och varierande debuttyper (polyartrit, pauciartrit, systemisk debut). Patienter i åldrarna 4 till 17 år med måttlig till svår aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, resistent eller intolerant mot metotrexat var med i studien. Patienter kvarstod på en oförändrad dos av ett icke-steroidt antiinflammatoriskt läkemedel och/eller prednison ($< 0,2$ mg/kg/dag eller max 10 mg). I fas 1, fick alla patienter 0,4 mg/kg (max 25 mg per dos) etanercept subkutant två gånger per vecka. I fas 2, randomiserades patienter med ett kliniskt svar vid dag 90 till att antingen kvarstå på etanercept eller få placebo under fyra månader och bedömdes med avseende på om sjukdomen blossade upp. Svaren mättes genom användning av ACR Pedi 30, definierat som ≥ 30 % förbättring i minst 3 av 6 av de JRA fastställda kriterierna och ≥ 30 % försämring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna. Kriterierna inkluderade antalet leder med aktivitet, inskränkning av rörelseförmågan, läkarens och patientens/förälderns allmänna bedömning av situationen, funktionsbedömning och SR. Ett skov definierades som ≥ 30 % försämring i 3 av de 6 JRA fastställda kriterierna och ≥ 30 % förbättring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna och minst två leder med aktivitet.

I fas 1 av studien visade 51 av 69 patienter (74 %) ett kliniskt svar och fortsatte i fas 2. I fas 2, upplevde 6 av de 25 patienter (24 %) som kvarstod på etanercept ett skov av sjukdomen jämfört med 20 av 26 patienter (77 %), som fick placebo ($p = 0,007$). Från start av fas 2, var mediantiden till ett nytt skov av sjukdomen ≥ 116 dagar för patienter som fick etanercept och 28 dagar för patienter som fick placebo. En del av de patienter som fick ett kliniskt svar vid dag 90 och som ingick i fas 2 fortsatte att förbättras även från månad 3 till 7, medan de som fick placebo inte visade några förbättringar.

I en öppen förlängningsstudie av säkerheten fick 58 pediatrika patienter från ovanstående studie (från 4 års ålder vid rekryteringen) fortsatt behandling med etanercept i upp till 10 år. Frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner ökade inte med långtidsexponering.

Långtidssäkerhet av etanercept som monoterapi ($n = 103$), etanercept i kombination med metotrexat ($n = 294$) eller metotrexat som monoterapi ($n = 197$) utvärderades upp till 3 år i ett register med 594 barn i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit, varav 39 av dem var i 2 till 3-årsåldern. Generellt, rapporterades infektioner oftare hos patienter som behandlades med etanercept jämfört med patienter som behandlades med enbart metotrexat (3,8 mot 2 %). Infektionerna relaterade till behandling med etanercept var av mer allvarlig karaktär.

I en annan öppen singelarmsstudie ($n = 127$) behandlades 60 patienter med utvidgad oligoartrit (EO) (15 patienter i åldern 2-4 år, 23 patienter i åldern 5-11 år och 22 patienter i åldern 12-17 år), 38 patienter med entesitelaterad artrit (12-17 år) och 29 patienter med psoriasisartrit (12-17 år) med etanercept i dosen 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos), administrerat en gång per vecka i 12 veckor. För varje JIA- undertyp uppfyllde majoriteten av patienterna ACR Pedi 30-kriterierna och uppvisade kliniska förbättringar avseende sekundära effektmått som antal ömmande leder och läkarens allmänna bedömning. Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i andra JIA-studier.

Av de 127 patienterna i den överordnade studien deltog 109 patienter i den öppna förlängningsstudien och följdes i ytterligare 8 år, d.v.s. i upp till 10 år totalt. I slutet av förlängningsstudien hade 84 av 109

patienter (77 %) fullföljt studien: 27 patienter (25 %) medan de aktivt tog etanercept, hos 7 patienter (6 %) hade behandlingen satts ut på grund av lågaktiv/inaktiv sjukdom, 5 patienter (5 %) hade börjat med etanercept igen efter tidigare utsatt behandling och 45 patienter (41 %) hade slutat ta etanercept (men övervakningen kvarstod). 25 av 109 patienter (23 %) hade avbrutit studien permanent. De förbättringar av klinisk status som uppnåddes i den överordnade studien bibehölls i allmänhet för alla endpoints för effekt under hela uppföljningsperioden. Patienter som aktivt tog etanercept kunde delta i en frivillig period med utsättning och upprepad behandling en gång under förlängningsstudien baserat på provarens bedömning av kliniskt svar. 30 patienter hade en utsättningsperiod. Hos 17 patienter rapporterades ett skov (definierat som ≥ 30 % försämring av minst 3 av de 6 ACR Pedi-komponenterna med ≥ 30 % förbättring i högst 1 av de återstående 6 komponenterna och minst 2 leder med aktivitet). Mediantiden till skov efter utsättning av etanercept var 190 dagar. 13 patienter fick upprepad behandling och mediantiden till upprepad behandling efter utsättningen beräknades till 274 dagar. Till följd av det låga antalet datapunkter bör dessa resultat tolkas med försiktighet.

Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i den överordnade studien.

Inga studier har utförts på patienter med juvenil idiopatisk artrit för att bedöma effekten av fortsatt behandling med etanercept till patienter som inte svarat på behandlingen inom 3 månader från behandlingsstarten med etanercept. Inga studier har heller gjorts för att bedöma effekterna av minskad rekommenderad dos av etanercept efter långtidsanvändning hos patienter med JIA.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Effekten av etanercept utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 211 pediatrika patienter i åldrarna 4-17 år med måttlig till svår plackpsoriasis (definierad med sPGA ≥ 3 , inklusive ≥ 10 % av BSA, och PASI ≥ 12). De i studien ingående patienterna hade tidigare fått antingen ljusbehandling eller systemisk behandling eller hade haft otillräcklig effekt av topikal behandling.

Patienterna behandlades med etanercept 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Vid vecka 12 hade en större andel av de patienter som randomiserats till etanercept en positiv effekt (t.ex. PASI 75) än de som randomiserats till att få placebo.

Resultat hos pediatrika patienter med plackpsoriasis efter 12 veckor

	Etanercept 0,8 mg/kg en gång per vecka (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "klar" or "minimal", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abbreviation: sPGA-static Physician Global Assessment

^a. $p < 0,0001$ jämfört med placebo

Efter den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor fick alla patienter etanercept 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka i ytterligare 24 veckor. Den respons som observerades under den öppna perioden av studien var liknande den som sågs under den dubbelblinda perioden.

Under en randomiserad utsättningsperiod fick signifikant fler patienter återfall (förlust av uppnådd PASI 75) bland de som blivit omrandomiserade till placebo, jämfört med de patienter som omrandomiserats till etanercept. Med kontinuerlig behandling bibehölls effekten i upp till 48 veckor.

Långtidssäkerheten och effekten av etanercept 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka utvärderades i en öppen förlängningsstudie på 181 pediatrika patienter med plackpsoriasis upp till 2

år utöver de 48 veckorna i studien som diskuterades ovan. Långtidserfarenhet med etanercept var generellt jämförbar med den ursprungliga 48 veckorsstudien och visade inte några nya säkerhetsfynd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Serumnivåer av etanercept bestämdes med en enzymkopplad immunadsorberande analys- (ELISA)metod, som både kan detektera ELISA-reaktiva nedbrytningsprodukter och modersubstansen.

Absorption

Etanercept absorberas långsamt från det subkutana injektionsstället och maximal koncentration uppnås omkring 48 timmar efter en engångsdos. Den absoluta biologiska tillgängligheten är 76 %. Vid tillförsel två gånger per vecka förväntas steady state-koncentrationen vara omkring två gånger den som erhålls efter engångsdoser. Efter en subkutan singeldos om 25 mg etanercept uppmättes medelvärde för C_{max} hos friska frivilliga försökspersoner till $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, och arean under kurvan var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{timme/ml}$. Genomsnittliga serumkoncentrationer hos behandlade RA patienter var vid steady state C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l och partiellt AUC 297 mg x timme/l för etanercept 50 mg givet en gång per vecka ($n = 21$), jämfört med C_{max} 2,6 mg/l, C_{min} 1,4 mg/l och partiellt AUC 316 mg x timme/l för etanercept 25 mg givet två gånger per vecka ($n = 16$). En öppen, engångsdos, cross over-studie med två behandlingar på friska försökspersoner, resulterade i att etanercept administrerat som en 50 mg/ml engångsinjektion var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner om 25 mg/ml vardera.

I en populationskinetisk analys på patienter med ankyloserande spondylit var AUC vid steady state $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ för 50 mg etanercept givet en gång per vecka ($n = 154$) och $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ för etanercept 25 mg givet två gånger per vecka ($n = 148$).

Distribution

För att beskriva koncentrationen över tid för etanercept krävs en biexponentiell kurva. Den centrala distributionsvolymen för etanercept är 7,6 l, medan distributionsvolymen vid steady state är 10,4 l.

Eliminering

Etanercept utsöndras långsamt ur kroppen. Halveringstiden är lång, ca 70 timmar. Clearance är omkring 0,066 l/timme hos patienter med reumatoid artrit, vilket är något lägre än det värde på 0,11 l/timme som observerades hos friska frivilliga. Dessutom är farmakokinetiken för etanercept hos patienter med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och plackpsoriasis likartad.

Det föreligger ingen märkbar farmakokinetisk skillnad mellan män och kvinnor.

Linjäritet

Dosproportionalitet har inte bestämts formellt, men ingen mättnad av clearance observerades över doseringsintervallet.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Trots att radioaktivitet utsöndras med urinen efter administrering av radioaktivt märkt etanercept till patienter och frivilliga, observerades inga höjda etanerceptkoncentrationer hos patienter med akut njursvikt. Nedsatt njurfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Nedsatt leverfunktion

Inga höjda etanerceptkoncentrationer observerades hos patienter med akut leversvikt. Nedsatt leverfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Äldre

Betydelsen av hög ålder undersöktes i de populationskinetiska studierna av etanerceptkoncentration i serum. Uppskattade värden på clearance och volym hos patienter mellan 65 och 87 år var liknande de hos patienter under 65 år.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Vid en undersökning där patienter med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp behandlades med etanercept fick 69 patienter (i åldrarna 4 till 17 år) 0,4 mg etanercept /kg två gånger per vecka under tre månader. Serumkoncentrationen var liknande vad som har setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit. De yngsta barnen (ålder 4 år) hade minskad clearance (ökad clearance vid normalisering för vikt), jämfört med äldre barn (ålder 12 år) och vuxna. Simulering av dosering tyder på att äldre barn (i åldrarna 10-17 år) kommer att ha serumnivåer nära de som har setts hos vuxna, medan yngre barn kommer att ha avsevärt lägre nivåer.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Pediatrika patienter med plackpsoriasis (4-17 år) fick 0,8 mg/kg (upp till maximalt 50 mg per vecka) av etanercept en gång per vecka i upp till 48 veckor. Medelserumkoncentrationen vid steady state var 1,6–2,1 µg/ml vid 12, 24 och 48 veckor. Denna medelkoncentration hos pediatrika patienter med plackpsoriasis var liknande den koncentration som observerades hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlade med 0,4 mg/kg etanercept två gånger per vecka, upp till en maximal dos på 50 mg per vecka). Denna medelkoncentration var också liknande den som sågs hos vuxna patienter med plackpsoriasis och som behandlades med 25 mg etanercept två gånger per vecka.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid toxikologiska undersökningar med etanercept kunde ingen dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet påvisas. Etanercept har bedömts som icke genotoxisk utgående från ett antal undersökningar *in vitro* och *in vivo*. Studier i fråga om carcinogenicitet och standardbedömningar av fertilitet och postnatal toxicitet har inte gjorts med etanercept, eftersom neutraliserande antikroppar utvecklas hos gnagare.

Etanercept orsakade inte dödsfall eller påtagliga tecken på toxicitet hos möss eller råttor efter en singeldos subkutan om 2 000 mg/kg, eller en singeldos intravenöst om 1 000 mg/kg. Etanercept orsakade inte dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet hos cynomolgus-apor efter subkutan administration två gånger per vecka under 4 eller 26 veckor i följd, vid en dos (15 mg/kg) som gav AUC-baserade serumkoncentrationer av läkemedlet som låg mer än 27 gånger högre än den som erhöles hos människa vid den rekommenderade dosen om 25 mg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat

Natriumdivätefosfatdihydrat

Glycin

Sackaros

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna eller injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Fubelv kan förvaras i temperaturer upp till maximalt 25°C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Fubelv ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Fubelv 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Sprutan är tillverkad av klart typ-1-glas med en nål av rostfritt stål av storlek 27 gauge med styvt nålskydd och FluoroTec-belagd brombutylgummipropp, innehållande 0,5 ml lösning.

Fubelv finns i förpackningar innehållande 4 förfyllda sprutor, förpackningar innehållande 12 förfyllda sprutor, multipack innehållande 8 förfyllda sprutor (2 förpackningar med 4 förfyllda sprutor) och multipack innehållande 24 förfyllda sprutor (2 förpackningar med 12 förfyllda sprutor).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Fubelv 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Sprutan är tillverkad av klart typ-1-glas med en nål av rostfritt stål av storlek 27 gauge med styvt nålskydd och FluoroTec-belagd brombutylgummipropp, innehållande 1 ml lösning.

Fubelv finns i förpackningar innehållande 4 förfyllda sprutor samt förpackningar innehållande 12 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Fubelv 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Förfylld injektionspenna innehållande en förfylld spruta med Fubelv. Sprutan inuti injektionspennan är tillverkad av klart typ-1-glas med en nål av rostfritt stål av storlek 27 gauge med styvt nålskydd och FluoroTec-belagd brombutylgummipropp, innehållande 1 ml lösning.

Fubelv finns i förpackningar innehållande 4 förfyllda injektionspennor samt förpackningar innehållande 12 förfyllda injektionspennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta och 50 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Fubelv förfylld spruta för engångsbruk ska anta rumstemperatur (ungefär 30 minuter) före injektion. Lösningen ska inte värmas på något annat sätt. Därefter rekommenderas omedelbar användning. Nålskyddet ska inte tas av innan den förfyllda sprutan har antagit rumstemperatur. Lösningen ska vara klar till opalskimrande, färglös till gul och kan innehålla små genomskinliga eller vita partiklar av protein.

Utförliga instruktioner för administrering återfinns i bipacksedeln avsnitt 7. ”Bruksanvisning.”

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Fubelv injektionspenna för engångsbruk ska anta rumstemperatur (ungefär 30 minuter) före injektion. Nålskyddet ska inte tas av innan den förfyllda injektionspennan har antagit rumstemperatur. Lösningen ska vara klar till opalskimrande, färglös till gul och kan innehålla små genomskinliga eller vita partiklar av protein vid inspektion genom fönstret.

Utförliga instruktioner för administrering återfinns i bipacksedeln avsnitt 7. ”Bruksanvisning.”

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2023/001
EU/1/26/2023/002
EU/1/26/2023/003
EU/1/26/2023/004
EU/1/26/2023/005
EU/1/26/2023/006
EU/1/26/2023/007
EU/1/26/2023/008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Lupin Limited (Biotech Division)

Gat No. 1156, 1157, 1158, 1159 and 1160, Village Ghotawade,
Taluka Mulshi, Dist. Pune - 412 115,
Maharashtra, Indien

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Biocon Biologics Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan marknadsföring av etanercept i varje medlemsstat måste innehavaren av försäljningstillståndet

(MAH) komma överens med nationella myndigheter om innehållet och formatet på utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionsmetoder och alla andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till att minska risken för allvarliga infektioner.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska säkerställa att all sjukvårdspersonal som förväntas förskriva etanercept i varje medlemsstat där etanercept marknadsförs har tillgång till/förses med följande utbildningsmaterial:

Patientkort

- Etanerceptbehandling kan öka risken för infektion
- Tecken eller symtom på denna säkerhetsrisk och när man ska söka vård från sjukvårdspersonal
- Kontaktuppgifter till den som förskriver etanercept

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG MED FÖRFYLLEDA SPRUTOR 25 MG – FÖRPACKNING MED 4 OCH 12

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Fubelv 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 25 mg etanercept

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glycin, sackaros, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

4 förfyllda sprutor

12 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/26/2023/001 4 förfyllda sprutor

EU/1/26/2023/002 12 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Fubelv 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**INRE KARTONG MED FÖRFYLLDA SPRUTOR 25 MG (UTAN BLUE BOX)
KOMPONENT I MULTIPACK – 12 ELLER 4 FÖRFYLLDA SPRUTOR**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fubelv 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 25 mg etanercept

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glycin, sackaros, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

12 förfyllda sprutor

4 förfyllda sprutor

Del av multipack, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2023/008 24 (2 förpackningar med 12 förfyllda sprutor)

EU/1/26/2023/003 8 (2 förpackningar med 4 förfyllda sprutor)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fubelv 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Ej relevant

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG MED FÖRFYLLDA SPRUTOR 25 MG (MED BLUE BOX) MULTIPACK – 24 (2X12 FÖRFYLLDA SPRUTOR) ELLER 8 (2X4 FÖRFYLLDA SPRUTOR)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Fubelv 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 25 mg etanercept

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glycin, sackaros, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Injektionsvätska, lösning

Multipack: 24 (2 förpackningar med 12 förfyllda sprutor)

Multipack: 8 (2 förpackningar med 4 förfyllda sprutor)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2023/008 24 (2 förpackningar med 12 förfyllda sprutor)

EU/1/26/2023/003 8 (2 förpackningar med 4 förfyllda sprutor)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fubelv 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT (25 MG FÖRFYLLED SPRUTA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Fubelv 25 mg injektionsvätska
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG MED FÖRFYLLDA SPRUTOR 50 MG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Fubelv 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 50 mg etanercept

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glycin, sackaros, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

4 förfyllda sprutor

12 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2023/004 4 förfyllda sprutor

EU/1/26/2023/005 12 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fubelv 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT (50 MG FÖRFYLLED SPRUTA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Fubelv 50 mg injektionsvätska
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG MED FÖRFYLLEDA INJEKTIONSPENNOR 50 MG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Fubelv 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld injektionspenna innehåller 50 mg etanercept

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glycin, sackaros, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

4 förfyllda injektionspennor

12 förfyllda injektionspennor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2023/006 4 förfyllda injektionspennor

EU/1/26/2023/007 12 förfyllda injektionspennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fubelv 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT (50 MG FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Fubelv 50 mg injektionsvätska
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg/1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Fubelv 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Fubelv 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

etanercept

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4..

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett Patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före och under behandling med Fubelv.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen eller till ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina eller ditt barns.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Fubelv är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Fubelv
3. Hur du använder Fubelv
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Fubelv ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Fubelv är och vad det används för

Fubelv innehåller den aktiva substansen etanercept.

Fubelv är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det blockerar aktiviteten av ett annat protein i kroppen som orsakar inflammation. Detta läkemedel minskar inflammationen som är förknippad med vissa sjukdomar.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan Fubelv användas för:

- måttlig eller svår **reumatoid artrit** (långvarig autoimmun sjukdom som i första hand påverkar lederna, även kallad ledgångsreumatism)
- **psoriasisartrit** (en typ av inflammatorisk ledsjukdom som kan påverka alla leder i kroppen)
- svår **axial spondylartrit** (en typ av kronisk inflammatorisk ledsjukdom som involverar ryggraden och/eller bäckenlederna) inklusive **ankyloserande spondylit** (en typ av inflammatorisk ledsjukdom som påverkar ryggraden)
- måttlig eller svår **psoriasis** (upphöjda, röda, fjälliga fläckar på huden).

Fubelv används vanligtvis när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

Detta läkemedel används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av **reumatoid artrit**, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig

för dig. Vare sig Fubelv används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan Fubelv bromsa skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av **psoriasisartrit** kan detta läkemedel öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter med **flera symmetriska värkande eller svullna leder** (t.ex. händer, vristen och fötter), kan detta läkemedel fördröja nedbrytningen av ledytorna som orsakas av sjukdomen.

Fubelv används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barnreumatisk ledsjukdom (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt för dem:
 - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer.
 - Psoriasisartrit hos patienter från 12 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer.
- För patienter från 12 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer med muskel- senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra allmänt använda behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga för dem.
- Svår psoriasis hos patienter från 6 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

2. Vad du behöver veta innan du använder Fubelv

Använd inte Fubelv

- om du eller ditt barn är **allergisk mot etanercept** eller något annat **innehållsämne i Fubelv** (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis trånghets känsla i bröstet, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Fubelv och kontakta omedelbart din läkare.
- om du eller ditt barn har eller löper risk att utveckla en **allvarlig infektion i blodet** som kallas blodförgiftning. Om du är osäker, kontakta din läkare.
- om du eller ditt barn har en **infektion av något slag**. Om du är osäker, kontakta din läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Fubelv.

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis trånghets känsla i bröstet, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta använda detta läkemedel och kontakta omedelbart din läkare.
- **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation, kan din läkare vilja övervaka behandlingen med detta läkemedel.
- **Infektioner/diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din läkare om du nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symptom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart din läkare. Din läkare kan vilja fortsätta att följa dig eller ditt barn med

avseende på förekomsten av infektioner efter det att du avslutat behandlingen med Fubelv.

- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Fubelv kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken och symtom på tuberkulos innan behandlingen med detta läkemedel påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på Patientkortet. Det är väldigt viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktminskning, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.
- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med detta läkemedel. Behandling med Fubelv kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med detta läkemedel avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med detta läkemedel om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Tala omedelbart om för din läkare om du eller ditt barn har tecken eller symtom som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbildningen, som kräver att behandlingen med Fubelv avbryts.
- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din läkare kommer att bestämma om användning av detta läkemedel är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt (när hjärtmuskeln inte pumpar blod så bra som det borde), eftersom detta läkemedel måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du använder detta läkemedel. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder detta läkemedel kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått etanercept eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som etanercept har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått Fubelv har utvecklat hudcancer. Tala om för din läkare om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller utväxt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatta för vattkoppsmitta under tiden för behandling med detta läkemedel. Din läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behövs ordinerar.
- **Alkoholmissbruk:** Använd inte detta läkemedel för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för din läkare om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** Detta läkemedel rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos (en sällsynt inflammationssjukdom). Tala om för din läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med detta läkemedel.

Barn och ungdomar

- **Vaccinationer:** Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med Fubelv påbörjas. Vissa vacciner, t.ex. oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med detta läkemedel pågår. Tala om för din läkare innan du eller ditt barn får någon vaccination.

Fubelv ska inte användas till barn och ungdomar som väger mindre än 62,5 kg.

Fubelv ska inte användas till barn under 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder med psoriasis.

Andra läkemedel och Fubelv

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive sulfasalazin), även de som inte förskrivits av din läkare.

Du eller ditt barn ska **inte använda** Fubelv samtidigt med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept.

Graviditet och amning

Fubelv ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Kontakta din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du har fått Fubelv under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått etanercept under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått detta läkemedel eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått etanercept under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn.

Tala med din läkare om du vill amma under behandlingen med Fubelv. Det är viktigt att du berättar för barnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att Fubelv har använts under graviditeten och amning innan barnet får något vaccin.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av Fubelv förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Fubelv innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Fubelv

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av Fubelv är för stark eller för svag, tala med läkare eller apotekspersonal.

Användning för vuxna

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Rekommenderad dos är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden. Din läkare kan bestämma en annan frekvens för dina Fubelv-injektioner.

Plackpsoriasis

Rekommenderad dos är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges två gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska använda Fubelv och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om Fubelv inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig att avsluta behandlingen.

Användning för barn och ungdomar

Dosen och hur ofta den ska ges till barnet eller ungdomen beror på kroppsvikt och sjukdom. Läkaren fastställer en korrekt dos för barnet och ordinerar lämplig styrka av etanercept.

Fubelv ska inte användas till barn eller ungdomar som väger mindre än 62,5 kg.

Det finns andra läkemedel med etanercept tillgängliga med lämpliga läkemedelsformer för barn.

För patienter från 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 0,4 mg etanercept per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 25 mg) som ges två gånger per vecka, eller 0,8 mg etanercept per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg) som ges en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder med psoriasis är den vanliga dosen 0,8 mg etanercept per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg) som ges en gång per vecka. Om Fubelv inte visar någon effekt på barnets tillstånd efter 12 veckor kan läkaren be dig att avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Metod och väg för tillförsel

Fubelv injiceras under huden (subkutan användning).

Detaljerade instruktioner hur Fubelv ska förberedas och injiceras finns i avsnitt 7, ”Bruksanvisning”.

Blanda inte lösningen med något annat läkemedel.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar Fubelv ska tas.

Om du har använt för stor mängd av Fubelv

Om du har använt för stor mängd av Fubelv (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit Fubelv för ofta) **bör du kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart**. Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att injicera Fubelv

Om du glömmer en dos, ska du ta injektionen så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, hoppa då över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som nästa injektion ska tas, ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Fubelv

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer Fubelv. **Kontakta omedelbart läkare eller åk till akutmottagningen på närmaste sjukhus.**

- Svårigheter att svälja eller att andas.
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter.
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla.
- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (upphöjda fläckar av röd eller blek hud som ofta kliar).

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av detta läkemedel och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn får något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på **allvarlig infektion**, såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, frossa, svaghetskänsla eller en varm, röd, spänd, öm yta i huden eller leder.
- Symtom på **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på **neurologisk sjukdom**, såsom känslösbortfall eller en stickande känsla, synförändringar, smärta i ögat eller svaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt eller försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke eller buk, svårt att andas eller hosta på natten, blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancer**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisation. Dessa symtom kan vara viktnedgång, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förnimmelser eller syn.
- Symtom på **lupus eller lupusliknande syndrom** som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelvärk, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller mindre vanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av ovanstående symtom uppstår, kontakta omedelbart läkare eller åk till akutmottagningen på närmaste sjukhus.

Kända biverkningar av etanercept är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
Infektioner (inklusive förkylningar, bihåleinflammation, bronkit, urinvägsinfektion och hudinfektioner); reaktioner på injektionsstället (inklusive blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta och svullnad) (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden, vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts nyligen) och huvudvärk.
- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
Allergiska reaktioner, feber, klåda, antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Allvarliga infektioner (inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen); förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar); lågt antal blodplättar, hudcancer (exklusive melanom); lokal svullnad av huden (angioödem); nässelfeber (upphöjda fläckar med röd eller blek hud som ofta kliar); ögoninflammation; psoriasis (nydebuterad eller försämrad); inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ; förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat är frekvensen av förhöjda levervärden ”vanliga”), kramp och smärta i magen, diarré, viktninskning eller blod i avföringen (tecken på tarmsjukdom).
- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning); lymfom (en typ av blodcancer); leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen); melanom (en typ av hudcancer); en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar; påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de av multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg); tuberkulos; nydebuterad hjärtsvikt; krampanfall; lupus eller lupusliknande syndrom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet); hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagning av huden; lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit- gråa linjer på slemhinnor); inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit; hos patienter som även får metotrexat är frekvensen ”mindre vanliga”), immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos); inflammation eller fibros i lungorna (hos personer som även får metotrexat är frekvensen för inflammation och fibros i lungorna ”mindre vanliga”), skada på de små filtren i njurarna vilket leder till försämrad njurfunktion (glomerulonefrit, även kallat njurinflammation).
- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):
Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar.
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):
Merkelcellcancer (en typ av hudcancer); Kaposi sarkom (en sällsynt typ av cancer relaterad till infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom förekommer oftast som lila skador på huden); överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom); reaktivering av hepatit B (en leverinfektion); försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag).

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar och frekvens hos barn och ungdomar är liknande de som beskrivs ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Fubelv ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och den förfyllda sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Fubelv kan förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 25 °C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Fubelv ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som Fubelv tas ut ur kylskåpet och datumet när Fubelv ska kasseras (inte längre än 4 veckor efter uttag från kylskåpet).

Inspektera lösningen i sprutan. Den ska vara klar till opalskimrande, färglös till gul och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt. Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer. Om du är oroad över lösningens utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är etanercept. Varje förfylld spruta innehåller 25 mg eller 50 mg etanercept.
- Övriga innehållsämnen är natriumcitrat, natriumdivätefosfatdihydrat, glycin, sackaros, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Fubelv levereras som en förfylld spruta innehållande en klar till opalskimrande, färglös till gul injektionsvätska, lösning.

Fubelv 25 mg finns i förpackningsstorlek 4, 12 förfyllda sprutor, multipack innehållande 2

förpackningar med 4 förfyllda sprutor och i multipack innehållande 2 förpackningar med 12 förfyllda sprutor.

Fubelv 50 mg finns i förpackningar innehållande 4 eller 12 förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Irland

Tillverkare

Biocon Biologics Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 10900

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

Detta avsnitt är indelat i följande underrubriker:

Inledning

Steg 1: Förberedelser inför en injektion
Steg 2: Välja ett injektionsställe
Steg 3: Injicera Fubelv-lösningen
Steg 4: Destruktion av materialet

Följande anvisningar beskriver hur du förbereder och injicerar Fubelv. Läs bruksanvisningen innan du börjar använda Fubelv och varje gång ditt recept förnyas. Det kan finnas ny information.

- Försök inte att ge dig själv injektionen om inte din läkare eller sjuksköterska har visat dig hur du

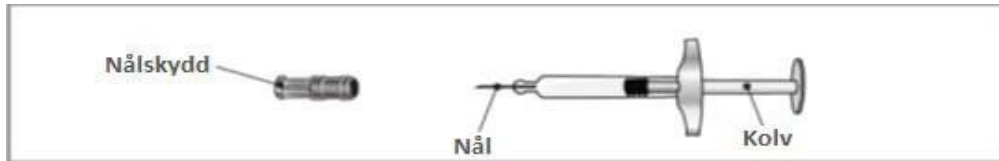
ska ge injektionen.

Lösningen ska inte blandas med något annat läkemedel före användning.

Medföljer inte förpackningen:

- Alkoholkompresser
- Kompress och plåster
- Behållare för skärande och stickande avfall

Sprutans delar



Steg 1: Förberedelser inför en injektion

Hitta en väl upplyst, ren, plan yta och ta fram allt material du behöver.

1. Ta ut kartongen innehållande de förfyllda sprutorna ur kylskåpet och lägg den på en plan arbetsyta. Ta ut en förfylld spruta och lägg den på din arbetsyta. Skaka inte den förfyllda sprutan med Fubelv. Lägg tillbaka kartongen innehållande kvarvarande förfyllda sprutor i kylskåpet. Vänligen se avsnitt 5 för förvaringsinstruktioner för Fubelv. Om du har några frågor om förvaring, kontakta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för ytterligare instruktioner.
2. Inspektera lösningen:
 - Titta på läkemedlet genom sprutan.
 - Läkemedlet ska vara klart eller opalskimrande, färglöst till gult och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein.
 - Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer.
3. Låt läkemedlet anta rumstemperatur:

Ta ut en förfylld spruta ur kartongen som förvaras i kylskåpet och låt den anta rumstemperatur i 15 till 30 minuter före injektion.

Detta är viktigt för att läkemedlet ska vara enklare och mer bekvämt att injicera.

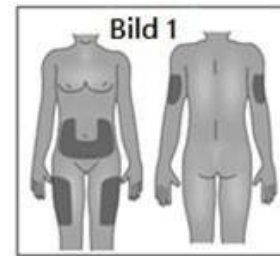
 - Ta inte av nålskyddet förrän du är redo att injicera.
 - Använd inte värmekällor, såsom mikrovågsugn eller varmt vatten, för att värma upp injektionslösningen.
4. Samla ihop de extra saker du behöver för din injektion. Detta inkluderar en alkoholkompress och en bomullstuss eller kompress.
5. Tvätta dina händer med tvål och varmt vatten.

Steg 2: Välja ett injektionsställe

1. Tre rekommenderade injektionsställen inkluderar: (1) mitt på framsidan av låren; (2) buken; och (3) den yttre delen av överarmen (se bild 1). Om du injicerar i buken, välj ett ställe som är minst

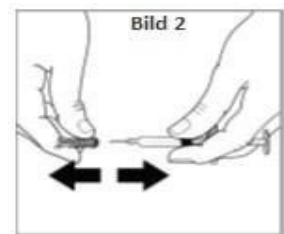
5 cm från naveln. Om du injicerar dig själv, använd inte den yttre delen av överarmen.

2. Använd ett nytt injektionsställe för varje ny injektion. Varje ny injektion bör ges minst 3 cm från ett tidigare injektionsställe. Injicera inte på sådana ställen där huden är öm, blå, röd eller hård. Undvik ställen med ärr och bristningar (det kan vara praktiskt att föra bok över vilka injektionsställen som har använts).
3. Om du har psoriasis, injicera inte direkt i hudfläckar som är upphöjda, tjocka, röda eller fjälliga ("hudlesioner av psoriasistyp").



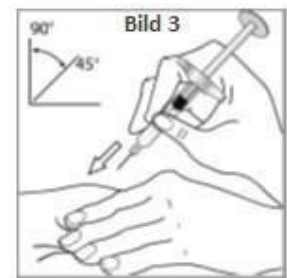
Steg 3: Injicera Fubelv-lösningen

1. Torka av huden vid injektionsstället med en alkoholkompress. Använd cirkelformade rörelser. **Vidrör INTE** den rengjorda hudytan innan injektionen är given.
2. Ta upp den förfyllda sprutan från den plana arbetsytan. Ta bort nålskyddet genom att med fast hand dra det rakt ut från sprutan (se bild 2). **Vrid eller böj inte nålskyddet när du tar bort det, eftersom detta kan skada nålen.**



När du tar bort nålskyddet kan det bli en droppe vätska kvar vid nålspetsen, detta är normalt. Rör inte nålen eller låt den inte komma i kontakt med någon yta. Rör eller stöt inte till kolven. Det kan orsaka att vätskan läcker ut.

3. När den rengjorda hudytan har torkat, nyp tag om huden och håll den stadigt med ena handen. Håll sprutan som en penna med den andra handen.
4. Tryck med en snabb kort rörelse in nålen hela vägen genom huden i en vinkel mellan 45° och 90° (se bild 3). Med tiden kommer du att hitta den vinkel som känns bäst för dig. Var försiktig så att du inte trycker in nålen i huden för långsamt, eller med för stor kraft.



5. Släpp huden som du håller i när nålen är helt och hållet intryckt i huden. Håll med din lediga hand i sprutans nedre del för att hålla den stadig. Tryck sedan ner kolven så att all vätska injiceras i en långsam, jämn fart (se bild 4).



6. När sprutan är tom, dra ut nålen ur huden. Se till att den dras ut med samma vinkel som den stacks in. Det kan blöda lite vid injektionsstället. Du kan trycka en bomullstuss eller kompress mot injektionsstället i 10 sekunder. Gnugga inte på injektionsstället. Om det behövs, kan du lägga om injektionsstället med förband.

Steg 4: Destruktion av materialet

Den förfyllda sprutan är endast för engångsbruk. Sprutan och nålarna får ALDRIG användas flera gånger. Sätt ALDRIG på nålskyddet igen. Följ anvisningarna från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för hur du ska hantera de använda nålarna och sprutorna (se bild 5).



Om du har några frågor eller behöver ytterligare information, kontakta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Bipacksedel: Information till användaren

Fubelv 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna etanercept

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4..

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett Patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före och under behandling med Fubelv.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen eller till ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina eller ditt barns.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Fubelv är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Fubelv
3. Hur du använder Fubelv
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Fubelv ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Fubelv är och vad det används för

Fubelv innehåller den aktiva substansen etanercept.

Fubelv är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det blockerar aktiviteten av ett annat protein i kroppen som orsakar inflammation. Detta läkemedel minskar inflammationen som är förknippad med vissa sjukdomar.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan Fubelv användas för:

- måttlig eller svår **reumatoid artrit** (långvarig autoimmun sjukdom som i första hand påverkar lederna, även kallad ledgångsreumatism)
- **psoriasis artrit** (en typ av inflammatorisk ledsjukdom som kan påverka alla leder i kroppen)
- svår **axial spondylartrit** (en typ av kronisk inflammatorisk ledsjukdom som involverar ryggraden och/eller bäckenlederna) inklusive **ankyloserande spondylit** (en typ av inflammatorisk ledsjukdom som påverkar ryggraden)
- måttlig eller svår **psoriasis** (upphöjda, röda, fjälliga fläckar på huden).

Fubelv används vanligtvis när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

Detta läkemedel används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av **reumatoid artrit**, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig för dig. Vare sig Fubelv används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan

Fubelv bromsa skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av **psoriasisartrit** kan detta läkemedel öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter med **flera symmetriska värkande eller svullna leder** (t.ex. händer, vristen och fötter), kan detta läkemedel fördröja nedbrytningen av ledytorna som orsakas av sjukdomen.

Fubelv används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barnreumatisk ledsjukdom (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt för dem:
 - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer.
 - Psoriasisartrit hos patienter från 12 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer.
- För patienter från 12 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer med muskel- senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra allmänt använda behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga för dem.
- Svår psoriasis hos patienter från 6 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

2. Vad du behöver veta innan du använder Fubelv

Använd inte Fubelv

- om du eller ditt barn är **allergisk mot etanercept** eller något annat **innehållsämne i Fubelv** (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis trångthetskänsla i bröstet, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Fubelv och kontakta omedelbart din läkare
- om du eller ditt barn har eller löper risk att utveckla en **allvarlig infektion i blodet** som kallas blodförgiftning. Om du är osäker, kontakta din läkare
- om du eller ditt barn har en **infektion av något slag**. Om du är osäker, kontakta din läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Fubelv.

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis trångthetskänsla i bröstet, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta använda detta läkemedel och kontakta omedelbart din läkare.
- **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation, kan din läkare vilja övervaka behandlingen med detta läkemedel.
- **Infektioner/diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din läkare om du nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symptom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart din läkare. Din läkare kan vilja fortsätta att följa dig eller ditt barn med

avseende på förekomsten av infektioner efter det att du avslutat behandlingen med Fubelv.

- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Fubelv kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken och symtom på tuberkulos innan behandlingen med detta läkemedel påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på Patientkortet. Det är väldigt viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktminskning, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.
- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med detta läkemedel. Behandling med Fubelv kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med detta läkemedel avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med detta läkemedel om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Tala omedelbart om för din läkare om du eller ditt barn har tecken eller symtom som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbildningen, som kräver att behandlingen med Fubelv avbryts.
- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din läkare kommer att bestämma om användning av detta läkemedel är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt (när hjärtmuskeln inte pumpar blod så bra som det borde), eftersom detta läkemedel måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du använder detta läkemedel. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder detta läkemedel kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått etanercept eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som etanercept har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått Fubelv har utvecklat hudcancer. Tala om för din läkare om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller utväxt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatta för vattkoppsmitta under tiden för behandling med detta läkemedel. Din läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behövs ordinerar.
- **Alkoholmissbruk:** Använd inte detta läkemedel för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för din läkare om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** Detta läkemedel rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos (en sällsynt inflammationssjukdom). Tala om för din läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med detta läkemedel.

Barn och ungdomar

- **Vaccinationer:** Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med Fubelv påbörjas. Vissa vacciner, t.ex. oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med detta läkemedel pågår. Tala om för din läkare innan du eller ditt barn får någon vaccination.

Fubelv ska inte användas till barn och ungdomar som väger mindre än 62,5 kg.

Fubelv ska inte användas till barn under 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder med psoriasis.

Andra läkemedel och Fubelv

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive sulfasalazin), även de som inte förskrivits av din läkare.

Du eller ditt barn ska **inte använda** Fubelv samtidigt med läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept.

Graviditet och amning

Fubelv ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Kontakta din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du har fått Fubelv under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått etanercept under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått detta läkemedel eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått etanercept under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn.

Tala med din läkare om du vill amma under behandlingen med Fubelv. Det är viktigt att du berättar för barnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att Fubelv har använts under graviditeten och amning innan barnet får något vaccin.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av Fubelv förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Fubelv innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Fubelv

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av Fubelv är för stark eller för svag, tala med läkare eller apotekspersonal.

Användning för vuxna

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit
Rekommenderad dos är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden. Din läkare kan bestämma en annan frekvens för dina Fubelv-injektioner.

Plackpsoriasis

Rekommenderad dos är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges två gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska använda Fubelv och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om Fubelv inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig att avsluta behandlingen.

Användning för barn och ungdomar

Dosen och hur ofta den ska ges till barnet eller ungdomen beror på kroppsvikt och sjukdom. Läkaren fastställer en korrekt dos för barnet och ordinerar lämplig styrka av etanercept.

Fubelv ska inte användas till barn eller ungdomar som väger mindre än 62,5 kg.

Det finns andra läkemedel med etanercept tillgängliga med lämpliga läkemedelsformer för barn.

För patienter från 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 0,4 mg etanercept per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 25 mg) som ges två gånger per vecka, eller 0,8 mg etanercept per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg) som ges en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder med psoriasis är den vanliga dosen 0,8 mg etanercept per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg) som ges en gång per vecka. Om Fubelv inte visar någon effekt på barnets tillstånd efter 12 veckor kan läkaren be dig att avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Metod och administreringsväg

Fubelv injiceras under huden (subkutan användning).

Detaljerade instruktioner hur Fubelv ska förberedas och injiceras finns i avsnitt 7, ”Bruksanvisning”.

Blanda inte lösningen med något annat läkemedel.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar Fubelv ska tas.

Om du har använt för stor mängd av Fubelv

Om du har använt för stor mängd av Fubelv (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit Fubelv för ofta) **bör du kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart.** Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att injicera Fubelv

Om du glömmet en dos, ska du ta injektionen så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos

ska tas dagen efter, hoppa då över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som nästa injektion ska tas, ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Fubelv

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer Fubelv. **Kontakta omedelbart läkare eller åk till akutmottagningen på närmaste sjukhus.**

- Svårigheter att svälja eller att andas.
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter.
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla.
- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (upphöjda fläckar av röd eller blek hud som ofta kliar).

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av detta läkemedel och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn får något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på **allvarlig infektion**, såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, frossa, svaghetskänsla eller en varm, röd, spänd, öm yta i huden eller leder.
- Symtom på **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på **neurologisk sjukdom**, såsom känslösbortfall eller en stickande känsla, synförändringar, smärta i ögat eller svaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt eller försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke eller buk, svårt att andas eller hosta på natten, blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancer**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisation. Dessa symtom kan vara viktnedgång, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förnimmelser eller syn.
- Symtom på **lupus eller lupusliknande syndrom** som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelvärk, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller mindre vanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av ovanstående symtom uppstår, kontakta omedelbart läkare eller åk till akutmottagningen på närmaste sjukhus.

Kända biverkningar av etanercept är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
Infektioner (inklusive förkylningar, bihåleinflammation, bronkit, urinvägsinfektion och hudinfektioner); reaktioner på injektionsstället (inklusive blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta och svullnad) (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden, vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts nyligen) och huvudvärk.
- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
Allergiska reaktioner, feber, klåda, antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Allvarliga infektioner (inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen); förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar); lågt antal blodplättar, hudcancer (exklusive melanom); lokal svullnad av huden (angioödem); nässelfeber (upphöjda fläckar med röd eller blek hud som ofta kliar); ögoninflammation; psoriasis (nydebuterad eller försämrad); inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ; förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat är frekvensen av förhöjda levervärden ”vanliga”), kramp och smärta i magen, diarré, viktninskning eller blod i avföringen (tecken på tarmsjukdom).
- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning); lymfom (en typ av blodcancer); leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen); melanom (en typ av hudcancer); en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar; påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de av multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg); tuberkulos; nydebuterad hjärtsvikt; krampanfall; lupus eller lupusliknande syndrom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet); hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagning av huden; lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit- gråa linjer på slemhinnor); inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit; hos patienter som även får metotrexat är frekvensen ”mindre vanliga”), immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos); inflammation eller fibros i lungorna (hos personer som även får metotrexat är frekvensen för inflammation och fibros i lungorna ”mindre vanliga”), skada på de små filtren i njurarna vilket leder till försämrad njurfunktion (glomerulonefrit, även kallat njurinflammation).
- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):
Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar.
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):
Merkelcellcancer (en typ av hudcancer); Kaposi sarkom (en sällsynt typ av cancer relaterad till infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom förekommer oftast som lila skador på huden); överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom); reaktivering av hepatit B (en leverinfektion); försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag).

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar och frekvens hos barn och ungdomar är liknande de som beskrivs ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Fubelv ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och den förfyllda injektionspennan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att en förfylld injektionspenna tagits ut ur kylskåpet, **vänta i ungefär 30 minuter för att Fubelv-lösningen i den förfyllda injektionspennan ska anta rumstemperatur**. Värm inte upp Fubelv på något annat sätt. Använd den omedelbart.

Fubelv kan förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 25°C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Fubelv ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som Fubelv tas ut ur kylskåpet och datumet när Fubelv ska kasseras (inte längre än 4 veckor efter uttag från kylskåpet).

Inspektera lösningen i injektionspennan. Den ska vara klar eller opalskimrande, färglös till gul och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt för Fubelv. Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer. Om du är oroad över lösningens utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är etanercept. Varje förfylld injektionspenna innehåller 50 mg etanercept.
- Övriga innehållsämnen är natriumcitrat, natriumdivätefosfatdihydrat, glycin, sackaros, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Fubelv levereras som en förfylld injektionspenna innehållande en klar till lätt opalskimrande, färglös eller blekt gul injektionsvätska, lösning.

Fubelv finns i förpackningar innehållande 4 eller 12 förfyllda injektionspennor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Irland

Tillverkare

Biocon Biologics Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Polska

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 10900

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

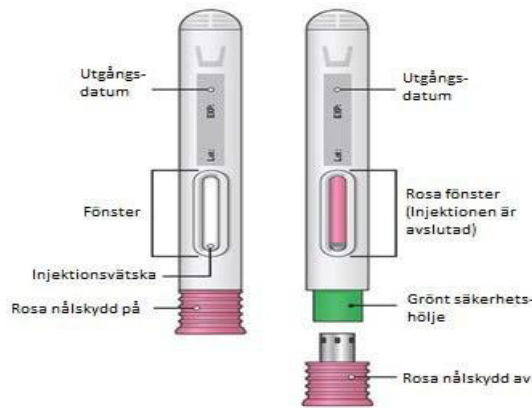
Läs instruktionerna innan du börjar använda Fubelv och varje gång ditt recept förnyas. Det kan finnas ny information.

- Försök inte att ge dig själv injektionen om inte din läkare eller sjuksköterska har visat dig hur du ska ge injektionen.

Medföljer inte förpackningen:

- Alkoholkompress
- Kompress och plåster
- Behållare för skärande och stickande avfall

Injektionspennans delar



A. Förbered injektionen

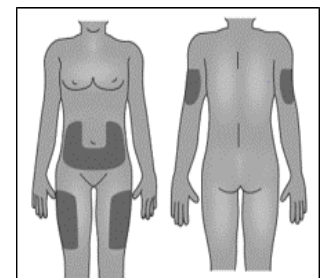
Hitta en väl upplyst, ren plan yta och ta fram allt material du behöver.

1. Ta ut Fubelv-kartongen innehållande de förfyllda injektionspennorna ur kylskåpet och lägg den på en plan arbetsyta. Ta ut en förfylld injektionspenna och lägg den på din arbetsyta. Skaka inte den förfyllda injektionspennan. Lägg tillbaka kartongen innehållande kvarvarande förfyllda injektionspennor i kylskåpet. Sätt aldrig tillbaka skyddet på nålen.

Vänligen se avsnitt 5 för förvaringsinstruktioner för Fubelv. Om du har några frågor om förvaring, kontakta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för ytterligare instruktioner.

- Använd inte den förfyllda injektionspennan efter att utgångsdatumet har passerat.
 - Använd inte den förfyllda injektionspennan om du har tappat den på en hård yta (delar i den förfyllda injektionspennan kan vara trasiga).
 - Använd inte den förfyllda injektionspennan om nålskyddet saknas eller om det inte sitter fast ordentligt.
2. Inspektera lösningen:
Titta på läkemedlet via fönstret på injektionspennan.
 - Läkemedlet ska vara klart eller opalskimrande, färglöst till gult och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein.
 - Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer.
 3. Låt läkemedlet anta rumstemperatur:
Ta ut en förfylld injektionspenna ur kartongen som förvaras i kylskåpet och låt den anta rumstemperatur i minst 30 minuter före injektion.
Detta är viktigt för att läkemedlet ska vara enklare och mer bekvämt att injicera.
 - Ta inte av nålskyddet förrän du är redo att injicera.
 - Använd inte värmekällor, såsom mikrovågsugn eller varmt vatten, för att värma upp Fubelv.

4. Välj ett injektionsställe
Den förfyllda injektionspennan är avsedd för subkutan injektion.
Den ska injiceras i låret, buken eller baksidan av överarmen (se bild till höger).
Byt ställe för varje injektion.



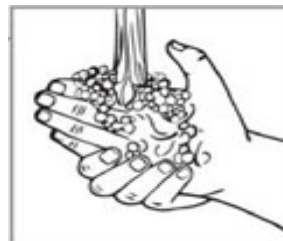
Om du injicerar i buken, välj ett ställe som är minst 5 cm från naveln.

- Injicera inte på sådana ställen som är röda, hårda, blåa eller ömma.
- Injicera inte i ärr och bristningar.
- Om du har psoriasis, injicera inte i hudfläckar som är upphöjda, tjocka, röda eller fjälliga, eller i lesioner.

B. Injektionssteg

Steg 1:

Tvätta dina händer med tvål och vatten.



Steg 2:

Torka av huden vid injektionsstället med en alkoholkompress. Se ”4. Välj ett injektionsställe” för vägledning om hur du väljer injektionsställe.

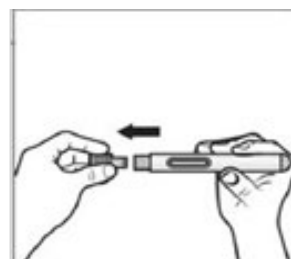
- Vidrör inte den rengjorda hudytan innan injektionen är given.



Steg 3:

Dra nålskyddet rakt ut och kassera det i behållaren för skärande och stickande avfall.

- Vrid eller böj inte nålskyddet när du tar bort det, eftersom detta kan skada nålen.
- Sätt aldrig tillbaka skyddet på nålen.



Steg 4:

Sträck försiktigt i huden vid det rengjorda injektionsstället. Placera den förfyllda injektionspennan i cirka 90 graders vinkel mot huden.

- Nyp inte i huden.
- Sträckning av huden skapar en fast yta.

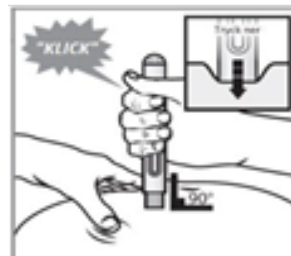


Steg 5:

Tryck med ett fast grepp in den förfyllda injektionspennan i huden vid injektionsstället för att starta injektionen.

Ett klickljud hörs när injektionen börjar.

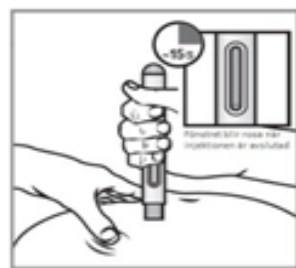
Fortsätt att hålla den förfyllda injektionspennan tryckt mot injektionsstället. Ett andra klickljud hörs.



Steg 6:

Efter det andra klickljudet räknar du långsamt till 15 för att säkerställa att injektionen är avslutad.

- Släpp inte trycket mot injektionsstället innan injektionen är avslutad.
- Flytta inte den förfyllda injektionspennan under injektionen.



Steg 7:

Ta bort den tomma injektionspennan från huden. Nålskyddet kommer att täcka nålen helt.

Titta efter den rosa kolvstången i fönstret för att bekräfta att hela dosen har administrerats.



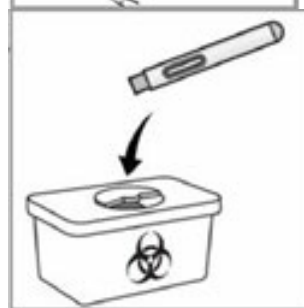
Kassering:

Kassera hela den tomma injektionspennan i en godkänd behållare för skärande och stickande avfall.

Kontrollera med hälso- och sjukvårdspersonalen hur man kasserar en full behållare för skärande och stickande avfall på rätt sätt.

Behållare för skärande och stickande avfall kan erhållas på apotek.

- Kasta inte behållaren för skärande och stickande avfall i hushållsavfallet.
- Får inte återvinnas.
- Förvara alltid behållaren utom syn- och räckhåll för barn.



C. Vård av injektionsstället

Vid blödning på injektionsstället, tryck en kompress över injektionsstället.

- Gnugga inte på injektionsstället.

Täck vid behov injektionsstället med ett plåster.

Om du har några frågor eller behöver ytterligare information, kontakta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.